



igw

Practitioner's Docket No. 59300-CIP (71970)

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: **D. KIM et al.**

Application No.: **10/806,834**

Group No.: **Not Yet Assigned**

Filed: **March 22, 2004**

Examiner: **Not Yet Assigned**

For: **N-PHENYL-2-PYRIMIDINE-AMINE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF**

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPIES

Attached please find the certified copy of the foreign application from which priority is claimed for this case:

Country: **Korea**

Application Number: **2003-0028669**

Filing Date: **May 6, 2003**

WARNING: "When a document that is required by statute to be certified must be filed, a copy, including a photocopy or facsimile transmission of the certification is not acceptable." 37 C.F.R. section 1.4(f) (emphasis added).

CERTIFICATE OF MAILING (37 C.F.R. SECTION 1.8a)

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Date:

May 14, 2004

Lee Dunkle

(type or print name of person mailing paper)

Signature of person mailing paper

Date: May 14, 2004

Christine C. O'Day
SIGNATURE OF PRACTITIONER

Reg. No.: 38,256

Christine C. O'Day
(type or print name of practitioner)

Tel. No.: (617) 517-5557

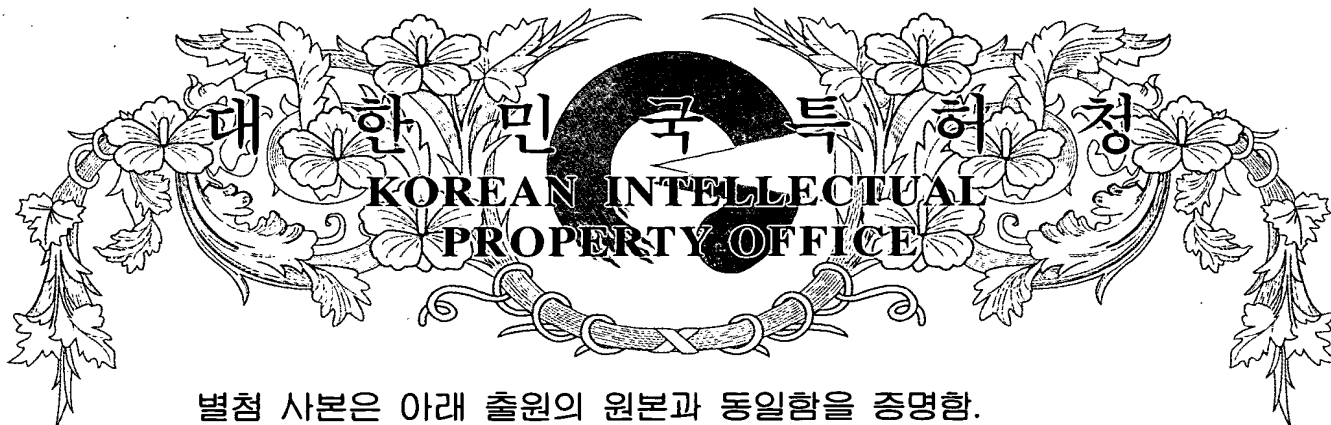
Edwards & Angell, LLP

P.O. Box 55874
P.O. Address

Customer No.: 21874

Boston, MA 02205

NOTE: "The claim to priority need be in no special form and may be made by the attorney or agent, if the foreign application is referred to in the oath or declaration, as required by section 1.63." 37 C.F.R. section 1.55(a).



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출 원 번 호 : 10-2003-0028669
Application Number

출 원 년 월 일 : 2003년 05월 06일
Date of Application MAY 06, 2003

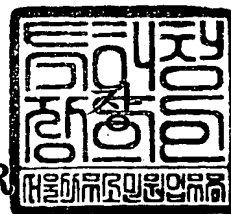
출 원 인 : 일양약품주식회사
Applicant(s) IL-YANG PHARM. CO., LTD



2004 년 04 월 06 일

특 허 청

COMMISSIONER





1020030028669

출력 일자: 2004/4/7

【서지사항】

【서류명】	서지사항 보정서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.06.10
【제출인】	
【명칭】	일양약품주식회사
【출원인코드】	1-1998-003118-1
【사건과의 관계】	출원인
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2003-030842-6
【대리인】	
【성명】	이은선
【대리인코드】	9-1998-000423-1
【포괄위임등록번호】	2003-030841-9
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2003-0028669
【출원일자】	2003.05.06
【심사청구일자】	2003.05.06
【발명의 명칭】	N -페닐-2-피리미딘-아민 유도체 및 그의 제조방법
【제출원인】	
【발송번호】	1-5-2003-0036146-23
【발송일자】	2003.05.29
【보정할 서류】	특허출원서
【보정할 사항】	
【보정대상항목】	첨부서류
【보정방법】	제출
【보정내용】	
【첨부서류】	1. 위임장_1통
【취지】	특허법시행규칙 제13조·실용신안법시행규칙 제8조의 규정에의하여 위와 같 이 제출합니다. 대리인 최규팔 (인) 대리인 이은선 (인)



1020030028669

출력 일자: 2004/4/7

【수수료】

【보정료】 11,000 원

【기타 수수료】 원

【합계】 11,000 원

【첨부서류】

1. 위임장[포괄위임등록번호 통지서]_1통

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0009
【제출일자】	2003.05.06
【발명의 명칭】	N -페닐-2-피리미딘-아민 유도체 및 그의 제조방법
【발명의 영문명칭】	N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivatives and process for the preparation thereof
【출원인】	
【명칭】	일양약품주식회사
【출원인코드】	1-1998-003118-1
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【대리인】	
【성명】	이은선
【대리인코드】	9-1998-000423-1
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김동연
【성명의 영문표기】	KIM,Dong Yeon
【주민등록번호】	500819-1042023
【우편번호】	138-743
【주소】	서울특별시 송파구 가락2동 극동아파트 3-303
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김재근
【성명의 영문표기】	KIM,Jae Gun
【주민등록번호】	610815-1851815
【우편번호】	441-837
【주소】	경기도 수원시 권선구 권선동 1270 벽산아파트 403-901
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 조대진
 【성명의 영문표기】 CH0,Dae Jin
 【주민등록번호】 660227-1041823
 【우편번호】 441-704
 【주소】 경기도 수원시 권선구 금호동 530 LG빌리지 206-1302
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 이공열
 【성명의 영문표기】 LEE,Gong Yeal
 【주민등록번호】 680727-1535232
 【우편번호】 449-846
 【주소】 경기도 용인시 풍덕천동 664 삼익아파트 102-808
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김홍엽
 【성명의 영문표기】 KIM,Hong Youb
 【주민등록번호】 720820-1696610
 【우편번호】 442-800
 【주소】 경기도 수원시 팔달구 매탄1동 101-65
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 우석훈
 【성명의 영문표기】 W00,Seok Hun
 【주민등록번호】 740630-1162711
 【우편번호】 440-834
 【주소】 경기도 수원시 장안구 정자2동 71-35호
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 배우철
 【성명의 영문표기】 BAE,Woo Chul
 【주민등록번호】 721108-1046413

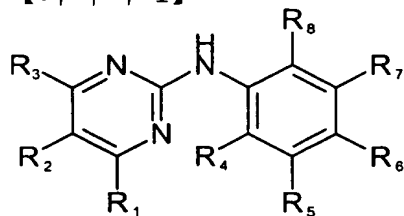
【우편번호】	441-866
【주소】	경기도 수원시 권선구 세류1동 184
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이선애
【성명의 영문표기】	LEE, Sun Ahe
【주민등록번호】	740822-2095915
【우편번호】	442-801
【주소】	경기도 수원시 팔달구 매탄2동 196-147 302호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	한병철
【성명의 영문표기】	HAN, Byoung Cheol
【주민등록번호】	770713-1148611
【우편번호】	343-862
【주소】	충청남도 당진군 정미면 천의리 273
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 최규팔 (인) 대리인 이은선 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	49 면 49,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	7 항 333,000 원
【합계】	411,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 위임장_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 온혈 동물에서의 종양, 폐암, 위암 등에 탁월한 효과를 나타내는 하기 화학식 1의 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체 및 그의 염, 그의 제조방법, 및 이 화합물을 활성 성분으로 함유함을 특징으로 하여 종양, 폐암, 위암 등 질병의 치료 및 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

【화학식 1】



상기 식에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, 및 R₈은 명세서에 정의된 바와 같다.

【대표도】

도 1



【명세서】

【발명의 명칭】

N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체 및 그의 제조방법 {N-phenyl-2-pyrimidine- amine derivatives and process for the preparation thereof}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 비교 약물로서 이마티닙 메실레이트와 본 발명에 따른 실시예 4의 화합물의 약물 동태학적 데이터를 비교하여 도시한 것이다.

【발명의 상세한 설명】

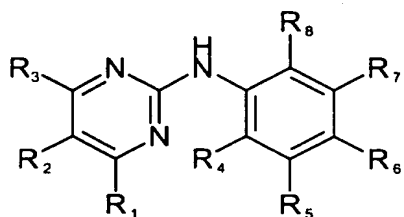
【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<2> 본 발명은 온혈 동물에서의 종양, 폐암, 위암 등에 탁월한 효과를 나타내는 하기 화학식 1의 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체 및 그의 염에 관한 것이다:

<3> [화학식 1]

<4>



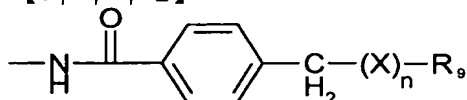
<5> 상기 식에서

<6> R_1 은 3-피리딜 또는 4-피리딜을 나타내고,

<7> R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬을 나타내며,

<8> R_6 또는 R_7 에는 하기 화학식 2의 라디칼이 치환될 수 있고:

<9> 【화학식 2】



<10> 여기에서 X는 산소 또는 NH를 나타내며, $n=0$ 또는 1이고, R_9 는 탄소수 5 내지 10의 지방족 또는 헤테로사이클을 나타내거나, 저급 알킬에 의해 치환된 피페라지닐 또는 호모피페라지닐을 나타내며,

<11> 화학식 2의 라디칼이 R_6 에 치환된 경우에는 R_4 , R_5 , R_7 , 및 R_8 중의 하나 또는 두개가, 화학식 2의 라디칼이 R_7 에 치환된 경우에는 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_8 중의 하나 또는 두개가 각각 독립적으로 할로젠, 저급 알킬, 또는 저급 알콕시를 나타내나,

<12> 단, R_6 또는 R_7 에 $n=0$ 이고 R_9 이 4-메틸피페라진인 화학식 2의 라디칼이 치환되면 R_4 , R_5 , R_7 , 및 R_8 중의 하나 이상이, 또는 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_8 중의 하나 이상이 할로젠이다.

<13> 본 발명은 또한, 상기 화학식 1의 신규한 화합물을 제조하는 방법, 및 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 이 화합물을 활성 성분으로 함유함을 특징으로 하여 종양, 폐암, 위암 등 질병의 치료 및 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<14> 기존의 만성 골수성 백혈병 치료제인 이마티닙 메실레이트(글리벡, 한국특허공개 제 1993-0021624호 및 한국특허공개 제2001-0021950호)는 화학식 1에서 R_7 에 화학식 2와 같은 아미드 그룹($n=0$)을 치환시키고, R_4 에는 메틸, 그리고 R_9 에는 메틸피페라진을 치환시킨 구조를 나타냄으로써, 약물의 효과가 제한적으로 발휘되고, 안정성이 떨어질 뿐아니라 제조 과정에 여

러 가지 문제점을 가진다. 즉, 이마티닙 메실레이트는 흡습성으로 인해 공기 중 수분의 영향을 받아 변형되거나 변질되기 쉬운데, 이에 따라 재결정시 특정 형태의 결정형을 유지하기 위해 메탄올과 같은 특정 용매를 사용해야만 하며, 제조 후 단시일 내에 사용해야 하는 단점이 있다. 또한, 이 물질은 기존의 항암제와는 달리 만성 골수성 백혈병이라는 제한된 부분에서만 약효를 나타내고 다른 부위에 대한 항암효과는 비교적 적은 편이며, 4-클로로메틸벤조산과 N-메틸피페라진을 먼저 결합시키고, 티오닐 클로라이드를 사용하여 염소화 반응을 시킨 후, 모핵과 결합시키는 순서로 합성을 하게 되는데, 이때, 티오닐 클로라이드를 사용함에 따라 유독가스 발생, 폭발성, 및 반응 수율저하 등의 많은 문제가 발생하며, 특히 중간체의 안정도가 떨어져 수율에 영향을 미친다.

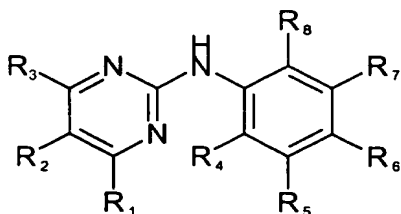
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<15> 이에 본 발명자들은 상기와 같은 단점들을 보완하기 위해서 예의 연구하였으며, 그 결과 상기 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물이 이마티닙 메실레이트와 유사한 구조를 가짐에도 불구하고 효과 면에서는 더욱 바람직함을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

<16> 따라서 본 발명은 하기 화학식 1의 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체 및 그의 염을 제공함을 목적으로 한다.

<17> [화학식 1]

<18>



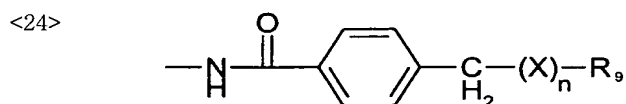
<19> 상기 식에서

<20> R_1 은 3-피리딜 또는 4-피리딜을 나타내고,

<21> R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬을 나타내며,

<22> R_6 또는 R_7 에는 하기 화학식 2의 라디칼이 치환될 수 있고:

<23> [화학식 2]



<25> 여기에서 X는 산소 또는 NH를 나타내며, $n=0$ 또는 1이고, R_9 는 탄소수 5 이상의 지방족 또는 헤테로사이클을 나타내거나, 저급 알킬에 의해 치환된 피페라지닐 또는 호모피페라지닐을 나타내며,

<26> 화학식 2의 라디칼이 R_6 에 치환된 경우에는 R_4 , R_5 , R_7 , 및 R_8 중의 하나 또는 두개가, 화학식 2의 라디칼이 R_7 에 치환된 경우에는 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_8 중의 하나 또는 두개가 각각 독립적으로 할로젠, 저급 알킬, 또는 저급 알콕시를 나타내나,

<27> 단, R_6 또는 R_7 에 $n=0$ 이고 R_9 이 4-메틸피페라진인 화학식 2의 라디칼이 치환되면 R_4 , R_5 , R_7 , 및 R_8 중의 하나 이상이, 또는 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_8 중의 하나 이상이 할로젠이다.

<28> 본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공함을 목적으로 한다.

<29> 본 발명은 또한, 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 활성 성분으로 함유함을 특징으로 하는 종양, 폐암, 위암 등 질병의 치료 및 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<30> 이하, 본 발명을 좀더 구체적으로 설명한다.

【발명의 구성 및 작용】

<31> 온혈 동물에서의 종양, 폐암, 위암 등에 탁월한 효과를 나타내는 상기 화학식 1의 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체에 대한 상기 치환기 정의에서 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되는 용어 '저급 알킬'은 바람직하게는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 의미하며, 알킬 라디칼의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 이소아밀, n-헥실 등을 들 수 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

<32> 용어 "탄소수 5 이상의 지방족" 라디칼은 바람직하게는 탄소수 22 이하, 보다 바람직하게는 10 이하인 알케닐, 알키닐, 또는 알킬을 의미한다.

<33> 용어 "헤테로사이클"은 질소, 산소 및 황중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하며 5 내지 7개의 환members를 함유하는 포화 또는 불포화 모노사이클릭 라디칼 또는 임의로 벤젠환이 융합된 비- 또는 트리-사이클릭 라디칼을 의미한다.

<34> 종양, 폐암, 위암 등에 탁월한 효과를 나타내는 상기 화학식 1의 화합물 중에서도 바람직한 화합물은

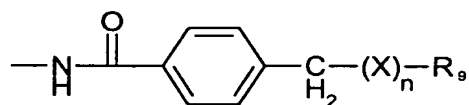
<35> R_1 은 3-피리딜을 나타내고,

<36> R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소를 나타내며,

<37> R_6 또는 R_7 에는 하기 화학식 2의 라디칼이 치환될 수 있고:

<38> [화학식 2]

<39>



<40>

여기에서 X는 NH를 나타내며, $n=0$ 또는 1이고, R_9 는 피페리딘, 4-메틸호모피페라진, 또는 4-메틸피페라진을 나타내며,

<41>

화학식 2의 라디칼이 R_6 에 치환된 경우에는 R_4 , R_5 , R_7 , 및 R_8 중의 하나 또는 두개가, 화학식 2의 라디칼이 R_7 에 치환된 경우에는 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_8 중의 하나 또는 두개가 각각 독립적으로 플루오로, 메틸 또는 메톡시를 나타내는 화합물이다.

<42>

단백질 키나제의 억제 면에서 볼 때, 특히, R_1 이 3-피리딜이고, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 이 각각 수소이고, R_6 에 화학식 2의 치환체가 결합되며, 이때 $n=0$ 이고 R_9 가 4-메틸호모피페라진이거나, $n=1$ 이고 X가 NH이며 R_9 가 4-메틸피페라진인 화학식 1의 화합물이 바람직하다.

<43>

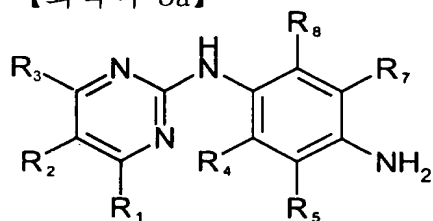
또한, 특히, R_1 이 3-피리딜이고, R_2 및 R_3 이 각각 수소이며, R_4 가 메틸이고, R_5 , R_6 , R_8 이 각각 수소이며, R_7 에 화학식 2의 치환체가 결합되고, 이때 $n=1$ 이고 X가 NH이며 R_9 가 4-메틸피페라진인 화학식 1의 화합물이 바람직하다.

<44>

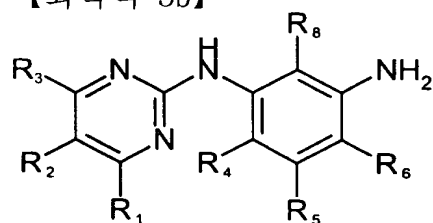
화학식 1의 화합물은 하나 이상의 염기성 그룹 또는 하나 이상의 염기성 라디칼을 포함하므로 지방족 설펜산(예: 메탄설펜산, 에탄설펜산), 염산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 시트르산, 타르타르산, 옥살산, 아미노산(예: 리신), 벤조산, 살리실산 등과 함께 산부가염을 형성할 수 있다. 다수의 염기성 그룹이 존재하는 경우, 모노 또는 폴리 산부가염을 형성할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용되는 염 중에서 아세트산염 또는 염산염이 메탄설펜산염에 비해 바람직한데, 그 이유는 메탄설펜산염에 비해 아세트산염과 염산염이 우수한 수용해도를 나타낼 뿐아니라, pK 실험을 통한 흡수율에서도 좋은 결과를 나타내었기 때문이다.

<45> 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 3a 또는 화학식 3b의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 5a 또는 5b의 화합물을 생성시키고, 생성된 화학식 5a 또는 5b의 화합물을 하기 화학식 6의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1a 또는 화학식 1b의 화합물을 생성시킴을 특징으로 하여 제조할 수 있으며, 따라서 이러한 제조방법을 제공하는 것도 본 발명의 또 다른 목적이다.

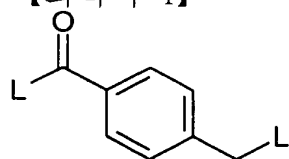
<46> 【화학식 3a】



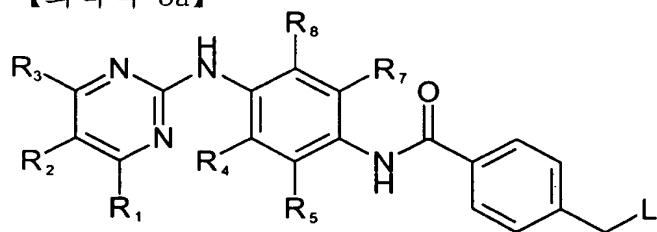
<47> 【화학식 3b】



<48> 【화학식 4】

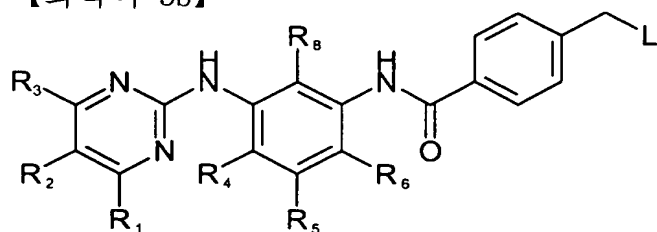


<49> 【화학식 5a】

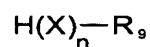




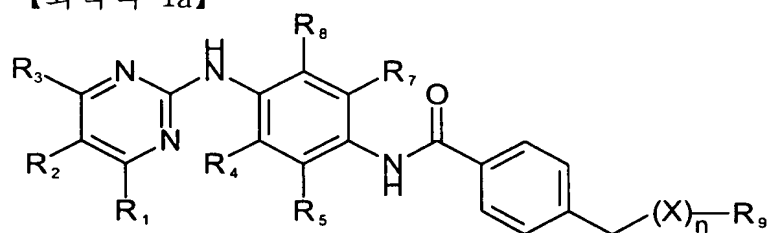
<50> 【화학식 5b】



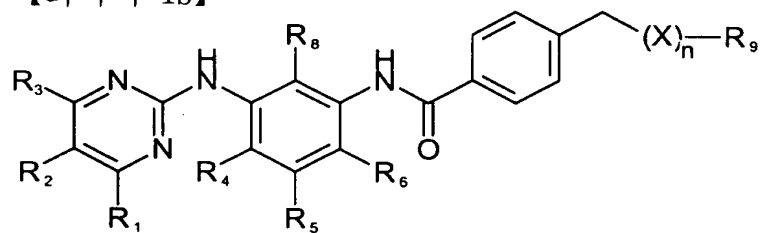
<51> 【화학식 6】



<52> 【화학식 1a】



<53> 【화학식 1b】



<54> 상기 식에서

<55> R₁ 내지 R₉, X, 및 n은 앞에서 정의한 바와 같고,

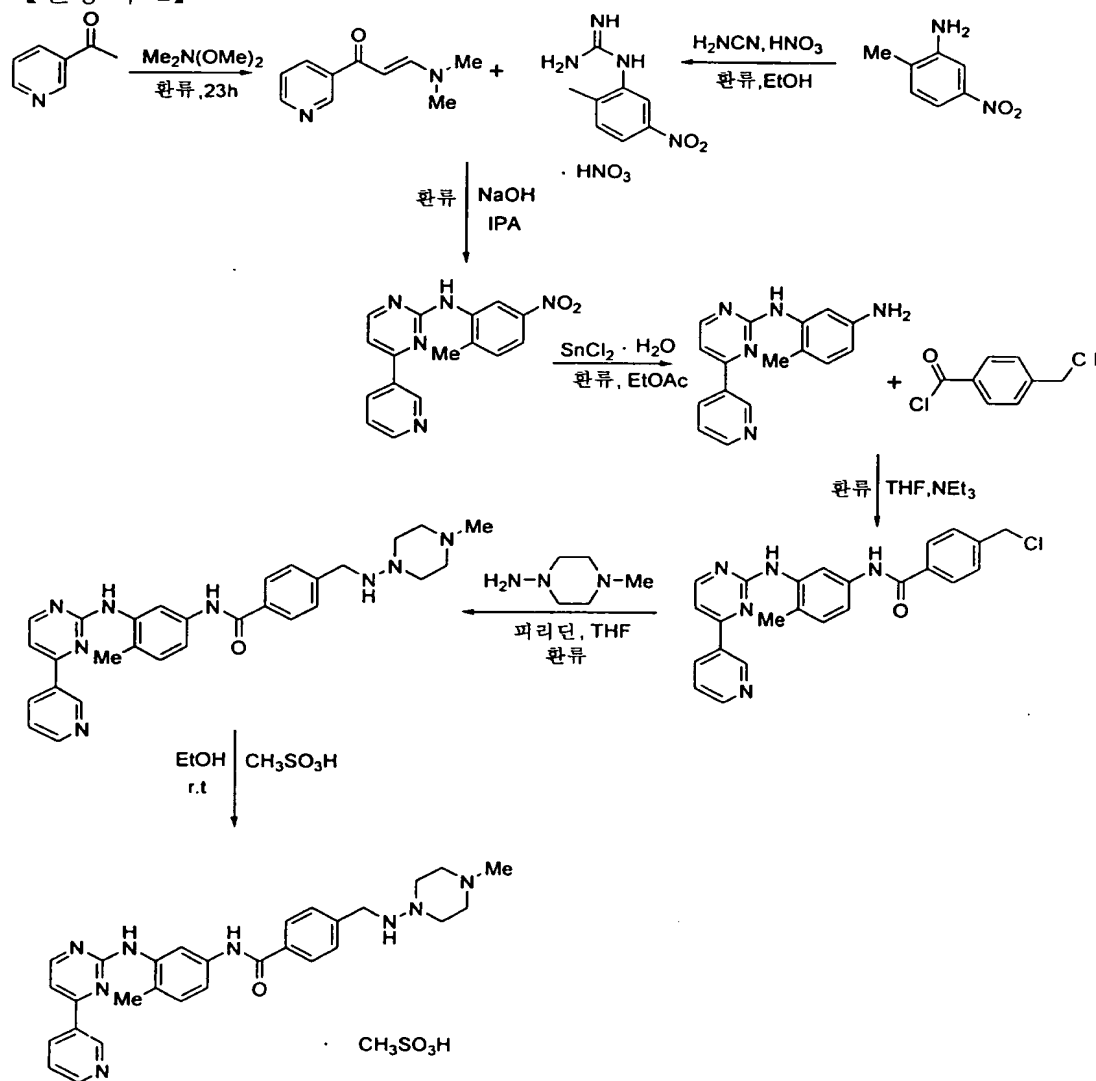
<56> L은 이탈기, 바람직하게는 할로젠을 나타낸다.

<57> 본 발명에 따른 상기 제조방법은 바람직하게는 용매중에서 염기의 존재하에 수행될 수 있다. 이때, 용매 및 염기로는 반응에 악영향을 미치지 않는 어떤 관용적인 용매나 염기를 사용할 수 있으나, 예를 들어 용매로는 테트라하이드로퓨란, 메틸렌 클로라이드 및 에탄올 중에

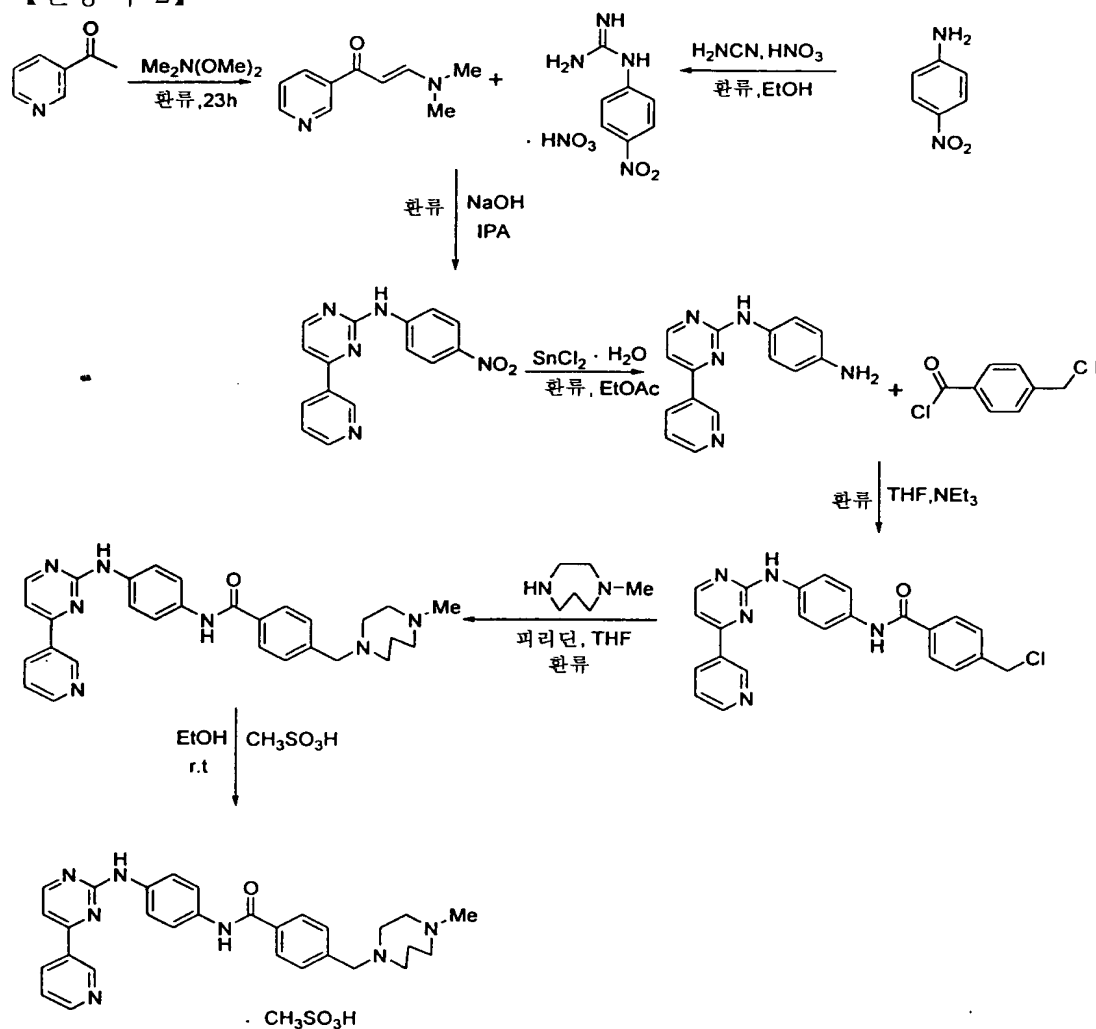
서 선택된 1 종 이상을, 염기로는 피리딘 및 트리에틸아민 중에서 선택된 1 종 이상을 바람직하게 언급할 수 있다.

<58> 상기 방법에 따라 본 발명에 따른 화합물을 제조하는 구체적인 예는 하기 반응식 1 또는 2에 나타낸 바와 같으며, 이와 같은 구체적인 방법을 참고로 하여 다른 화합물들도 용이하게 제조할 수 있다.

<59> 【반응식 1】



<60> 【반응식 2】



<61> 반응은 통상 냉각 내지 가온하에 수행될 수 있으며, 반응이 완료된 후에는 통상적인 후 처리 과정, 예를 들어, 칼럼 크로마토그래피, 재결정화 등의 과정을 거쳐 최종 화합물을 정제할 수 있다.

<62> 본 발명에 따른 상기 화학식 1 화합물의 제조방법은 화학식 4의 화합물과 화학식 6의 화합물을 먼저 커플링시킨 후 화학식 3a 또는 화학식 3b의 화합물과 반응시키는 기존의 방법에 비해 전체적인 구조의 안정성, 반응조건의 간편화, 및 반응 수율의 증대와 같은 효과를 발휘한다.

- <63> 한편, 본 발명에 따른 화합물은 중앙, 폐암, 위암 등에 탁월한 효과를 나타내므로 이러한 질환의 치료 및 예방에 효과적으로 사용될 수 있다. 특히, X에 NH 그룹을 도입시킨 경우 만성 골수성 백혈병에 대해 이마티닙 메실레이트보다 우수한 약효를 나타내었으며, 화학식 2의 치환체를 R₆ 위치로 이동시킨 경우에는 폐암, 위암 등 여러부위에 대한 항암효과가 뛰어난 것을 알 수 있었고, 유도체들의 염 형태를 메탄설폰산염에서 아세트산 또는 염산염으로 바꾼 경우, 수용해도가 증대되고 동물체내의 흡수율에서도 좋은 결과를 나타내었다. 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염의 효과는 하기 실험예에 기재된 시험을 통해 확인될 수 있다.
- <64> 이와 같이 효과가 확인된 본 발명의 화합물을 임상적인 목적으로 투여시에 단일용량 또는 분리용량으로 숙주에게 투여될 총 일일용량은 체중 1 kg 당 1 내지 100mg이 바람직하고, 3 내지 6mg의 범위가 특히 바람직하나, 개개 환자에 대한 특이적인 용량 수준은 사용될 특정 화합물, 환자의 체중, 성, 건강상태, 식이, 약제의 투여시간, 투여방법, 배설률, 약제혼합 및 질환의 중증도 등에 따라 변화될 수 있다.
- <65> 본 발명의 화합물은 목적하는 바에 따라 어떠한 경로로도 투여될 수 있으나 주사 및 경구 투여가 바람직하다.
- <66> 주사용 제제, 예를 들어 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 공지된 기술에 따라 적합한 분산제, 습윤제 또는 현탁제를 사용하여 제조할 수 있다. 이를 위해 사용될 수 있는 용매에는 물, 링거액 및 등장성 NaCl 용액이 있으며, 멸균 고정오일도 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용한다. 모노-, 디-글리세라이드를 포함하여 어떠한 무자극성 고정오일도 이러한 목적으로 사용될 수 있으며, 또한 올레산과 같은 지방산도 주사용 제제에 사용할 수 있다.

<67> 경구투여용 고체투여 형태로는 캡셀제, 정제, 환제, 산제 및 입제가 있으며 특히 캡셀제와 정제가 유용하다. 정제 및 환제는 장피제로 제조하는 것이 바람직하다. 고체투여 형태는 본 발명에 따른 화학식 1의 활성화합물을 수크로오즈, 락토오즈, 전분 등과 같은 하나 이상의 불활성 희석제, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 붕해제, 결합제 등과 같은 담체와 혼합시켜 제조할 수 있다.

<68> 종양, 폐암, 위암 등의 치료 및 예방 목적으로 사용됨에 있어서, 본 발명에 따른 화합물은 단독으로 사용되거나, 기존의 화학요법제, 즉, 5-Fu, 시스플라틴, 택솔, 안트라씨클린, 메토틱세이트 등과의 조합물로서 사용될 수 있다.

<69> 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의거하여 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들로 한정되는 것은 아니다. 하기 실시예에서 R_f 값은 실리카겔(Merck, 60F254, Germany)상에서 측정하였으며, 사용된 용출제 혼합물에서 용출제의 서로에 대한 비는 용적비(v/v)이다. 융점은 DSC(NETZSCH, DSC204 cell) 열분석기로 측정하였다. 1H -NMR은 Bruker, Ac-200으로 측정하였다.

<70> 제조예 1

<71> N-(2-메틸-5-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 35g(0.114mol)을 톨 클로라이드 디하이드레이트 128.5g(0.569mol)과 함께 에틸아세테이트와 에탄올의 혼합용매 250ml(10/1, v/v)에 녹인 후 환류하여 4시간동안 반응시켰다. 상온으로 냉각시킨 후 10% 수산화나트륨 수

용액으로 세척하고 농축시켜 N-(5-아미노-2-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 35g을 얻었다.

<72> $R_f = 0.45$ (메틸렌 클로라이드:메탄올 = 9:1)

<73> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.04(\text{s}, 3\text{H}), 6.30-6.34(\text{m}, 1\text{H}), 6.76-6.77(\text{m}, 1\text{H}), 6.84-6.87(\text{d}, 1\text{H}), 7.34-7.35(\text{m}, 1\text{H}), 7.50-7.56(\text{m}, 1\text{H}), 8.38-8.47(\text{m}, 1\text{H}), 8.53-8.57(\text{m}, 2\text{H}), 8.66-8.70(\text{m}, 1\text{H}), 9.23-9.24(\text{d}, 1\text{H})$

<74> 출발물질은 다음과 같이 제조하였다.

<75> 단계 1.1

<76> 3-아세틸피리딘 100g(0.19mol)을 디메틸포름아미드 디메틸아세탈 156.5g (1.27mol)에 첨가하고 환류하에 23시간동안 반응시켰다. 0℃로 냉각시킨 후 디에틸에테르와 헥산의 혼합액 (3:2, v/v) 500ml를 첨가하고 4시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과한 후 디에틸에테르와 헥산의 혼합액(3:2, v/v) 500ml로 세척하여 3-디메틸아미노-1-(3-피리딜)-2-프로펜-1-온 120g을 얻었다.

<77> $R_f = 0.46$ (메틸렌 클로라이드:메탄올 = 9:1)

<78> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) = 3.04(\text{s}, 3\text{H}), 3.24(\text{s}, 3\text{H}), 5.83(\text{s}, 1\text{H}), 5.89(\text{s}, 1\text{H}), 7.48-7.55(\text{m}, 1\text{H}), 7.89-7.95(\text{m}, 1\text{H}), 8.27-8.32(\text{m}, 1\text{H}), 9.00-9.02(\text{s}, 1\text{H})$

<79> 단계 1.2

<80> 2-메틸-5-니트로아닐린 100g(0.657mol)을 에탄올 250ml에 용해시킨 후 65% 질산 수용액 48ml(0.65mol)를 가하였다. 발열반응이 중지되면 물 41.4g에 용해된 시안아미드 41.4g을 가하였다. 갈색 혼합물을 환류하여 24시간동안 반응시켰다. 0℃로 냉각시킨 다음 여과하고 에탄올:

디에틸에테르(1:1, v/v)로 세척하여 2-메틸-5-니트로페닐-구아니딘 나이트레이트 98g을 얻었다.

<81> $R_f = 0.1$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수 용액 = 150:10:1)

<82> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) = 1.43(\text{s}, 3\text{H}), 6.59(\text{s}, 3\text{H}), 6.72-6.76(\text{d}, 1\text{H}), 7.21-7.27(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.63-8.64(\text{br}, 1\text{H})$

<83> 단계 1.3

<84> 3-디메틸아미노-1-(3-피리딜)-2-프로펜-1-온 25g(0.14mol), 2-메틸-5-니트로페닐-구아니딘 나이트레이트 36g(0.14mol), 및 수산화나트륨 6.5g(0.163mol)을 이소프로판올에 용해시킨 후 18시간동안 환류하여 반응시켰다. 반응액을 0℃로 냉각시킨 다음 여과하고 이소프로판올 및 메탄올로 세척한 다음 건조시켜 N-(2-메틸-5-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 20g을 얻었다.

<85> $R_f = 0.6$ (메틸렌 클로라이드:메탄올 = 9 : 1)

<86> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) = 2.43(\text{s}, 3\text{H}), 7.50-7.60(\text{m}, 2\text{H}), 7.89-7.93(\text{m}, 1\text{H}), 8.47-8.50(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.62-8.64(\text{m}, 1\text{H}), 8.71-8.74(\text{m}, 1\text{H}), 8.78-8.81(\text{m}, 1\text{H}), 9.27-9.33 (\text{m}, 2\text{H})$

<87> 제조예 2

<88> N-(5-아미노-2-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 2.83g(8.29mmol)을 테트라하이드로퓨란 20ml에 녹인 후 트리에틸아민 1.4ml(9.95mmol)를 가한 다음 30분간 교반하였다. 4-클로로메틸 벤조일 클로라이드 2.03g(10.78mmol)을 가하고 4시간동안 환류하여 반응시켰다. 여과하여 여액을 농축시킨 후 물로 결정화하여

N-(5-(4-클로로메틸벤조일아미노)-2-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 3.12g을 얻었다.

<89> $R_f = 0.38$ (메틸렌 클로라이드:메탄올 = 9 : 1)

<90> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.23(\text{s}, 3\text{H}), 4.45(\text{s}, 2\text{H}), 7.20-7.24(\text{d}, 1\text{H}), 7.43-7.61(\text{m}, 5\text{H}),$
 $7.94-7.98(\text{d}, 1\text{H}), 8.09(\text{s}, 1\text{H}), 8.50-8.53(\text{d}, 1\text{H}), 9.02(\text{s}, 1\text{H}), 9.28(\text{s}, 1\text{H}), 10.27(\text{s}, 1\text{H})$

<91> 실시예 1

<92> N-(5-(4-클로로메틸벤조일아미노)-2-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민

1g(2.33mmol)을 테트라하이드로퓨란 20ml에 녹인 후 피리딘 $360\mu\text{l}$ (4.66mmol)을 첨가하고 30분 간 교반하였다. 여기에 N-메틸호모피페라진 $434\mu\text{l}$ (3.49mmol)을 가하고 12시간동안 환류시킨 후 여과하여 여액을 농축시켰다. 수득된 반응물에 대해 클로로포름:메탄올=3:1(v/v)을 용출제로 하는 컬럼 크로마토그래피를 실시한 후 농축시키고 디메틸에테르로 결정화하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 0.71g를 얻었다.

<93> $R_f = 0.41$ (클로로포름:메탄올= 1:1)

<94> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 1.73-1.76(\text{m}, 2\text{H}), 2.31(\text{s}, 3\text{H}), 2.33(\text{s}, 3\text{H}), 2.61-2.70(\text{m}, 8\text{H}),$
 $3.69(1\text{s}, 2\text{H}), 7.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.36-7.56(\text{m}, 7\text{H}), 7.93-7.97(\text{d}, 2\text{H}), 8.29(\text{s}, 1\text{H}), 8.58-8.76(\text{m}, 3\text{H}),$
 $9.37(\text{s}, 1\text{H}), 10.17(\text{s}, 1\text{H})$

<95> 실시예 2

<96> 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 250mg(0.429mmol)을 에탄올 10ml에 녹인 후 메탄설폰산 64 μ l(0.984mmol)을 첨가하고 16시간동안 실온에서 반응시켰다. 생성된 고체를 여과하고 아세톤으로 세척하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 230mg을 얻었다.

<97> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수 용액 = 150:10:1)

<98> mp = 166-168°C

<99> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.12(\text{br}, 2\text{H}), 2.58(\text{s}, 3\text{H}), 2.65(\text{s}, 3\text{H}), 2.80(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{m}, 4\text{H}), 3.62(\text{m}, 4\text{H}), 4.33(\text{s}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, 1\text{H}), 7.16(\text{s}, 3\text{H}), 7.41-7.43(\text{d}, 2\text{H}), 7.67-7.79(\text{m}, 3\text{H}), 8.15(\text{d}, 1\text{H}), 8.49(\text{d}, 1\text{H}), 8.64(\text{d}, 1\text{H}), 8.91(\text{s}, 1\text{H})$

<100> 실시예 3

<101> N-[5-(4-클로로메틸벤조일아미노)-2-메틸페닐]-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민

1g(2.33mmol)을 테트라하이드로퓨란 20ml에 녹이고 피리딘 360 μ l(4.66mmol)을 첨가한 후 30분간 교반하였다. 여기에 1-아미노-4-메틸피페라진 418 μ l(3.49mmol)을 가하고 12시간동안 환류한 후 여과하여 여액을 농축시켰다. 수득된 반응물에 대해 클로로포름:메탄올=3:1(v/v)을 용출제로 하는 컬럼 크로마토그래피를 수행한 후 농축시키고 디메틸에테르로 결정화하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 880mg를 얻었다.

<102> $R_f = 0.40$ (클로로포름:메탄올 = 1:1)

<103> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) = 2.31(\text{d}, 6\text{H}), 7.48(\text{br}, 8\text{H}), 3.54(\text{s}, 2\text{H}), 7.06-7.42(\text{m}, 8\text{H}),$
 $7.79-7.83(\text{d}, 2\text{H}), 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 8.46-8.68(\text{m}, 4\text{H}), 9.20(\text{m}, 1\text{H})$

<104> 실시예 4

<105> 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 95mg(0.187mmol)을 에탄올 8ml에 녹이고 메탄설폰산 $24\mu\text{l}$ (0.347mmol)를 첨가한 후 16시간동안 실온에서 반응시켰다. 생성된 고체를 여과하고 아세톤으로 세척하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 80mg을 얻었다.

<106> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수 용액 = 150:10:1)

<107> mp = 144-146°C

<108> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 1.79(\text{s}, 3\text{H}), 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.78-2.81(\text{m}, 8\text{H}), 3.22(\text{s}, 3\text{H}), 3.67(\text{s}, 2\text{H}),$
 $6.62(\text{d}, 1\text{H}), 6.75-6.81(\text{m}, 2\text{H}), 7.18-7.22(\text{m}, 3\text{H}), 7.36-7.40(\text{d}, 2\text{H}), 7.74(\text{s}, 1\text{H}),$
 $7.86-7.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.15-8.18(\text{d}, 2\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H})$

<109> 제조예 3

<110> N-(4-메틸-3-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 34g(0.11mol)을 틴 클로라이드 디하이드레이트 124.5g(0.55mol)과 함께 에틸아세테이트와 에탄올의 혼합용매 300ml(10/1, v/v)에 녹인 후 환류하여 26시간동안 반응시켰다. 상온으로 냉각시킨 후 10% 염산 수용액으로

세척하고 농축시킨 후 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=9/1, v/v)를 수행하여 N-(3-아미노-4-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 32g을 얻었다.

<111> $R_f = 0.48$ (메틸렌클로라이드:메탄올=9:1)

<112> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) = 2.20(\text{s}, 3\text{H}), 4.81(\text{s}, 2\text{H}), 6.81-6.94(\text{m}, 2\text{H}), 7.08(\text{s}, 1\text{H}),$
 $7.40-7.43(\text{d}, 1\text{H}), 7.54-7.61(\text{m}, 1\text{H}), 8.48-8.55(\text{m}, 2\text{H}), 8.71-8.76(\text{m}, 1\text{H}), 9.33-9.40(\text{d}, 1\text{H})$

<113> 출발물질은 다음과 같이 제조하였다.

<114> 단계 3.1

<115> 4-메틸-3-니트로아닐린 90g(0.592mol)을 에탄올 250ml에 용해시킨 후 65% 질산 수용액 59g(0.592mol)를 가하였다. 발열반응이 중지되면 물에 50%로 용해된 시안아미드 74.6g을 가하였다. 갈색 혼합물을 환류하여 24시간동안 반응시켰다. 0℃로 냉각시킨 다음 여과하고 디에틸 에테르로 세척하여 4-메틸-3-니트로페닐-구아니딘 나이트레이트 93g를 얻었다.

<116> $R_f = 0.1$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수 용액 = 150:10:1)

<117> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) = 2.50(\text{s}, 3\text{H}), 7.48-7.56(\text{m}, 2\text{H}), 7.86(\text{s}, 1\text{H}), 8.11-8.15(\text{d}, 2\text{H})$

<118> 단계 3.2

<119> 3-디메틸아미노-1-(3-피리딜)-2-프로펜-1-온 20g(0.11mol), 4-메틸-3-니트로페닐-구아니딘 나이트레이트 32g(0.12mol), 및 수산화나트륨 6.8g(0.17mol)을 이소프로판올에 용해시킨 후 28시간동안 환류하여 반응시켰다. 반응액을 0℃로 냉각시킨 다음 여과하고 이소프로판올, 물 및 에탄올로 세척한 다음 건조시켜 N-(4-메틸-3-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 32g을 얻었다.

<120> $R_f = 0.76$ (메틸렌 클로라이드:메탄올= 9:1)



<121> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.43(\text{s}, 3\text{H}), 7.44-7.47(\text{d}, 1\text{H}), 7.61-7.63(\text{d}, 2\text{H}), 7.89-7.94(\text{d}, 1\text{H}),$
 $8.55-8.59(\text{d}, 1\text{H}), 8.69-8.71(\text{d}, 1\text{H}), 8.77-8.79(\text{m}, 1\text{H}), 8.86(\text{s}, 1\text{H}), 9.41(\text{s}, 1\text{H})$

<122> 제조예 4

<123> N-(3-아미노-4-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 11g(39.8mmol)을 테트라하이드로푸란 100ml에 녹인 후 트리에틸아민 8.3ml(59.5mmol)를 가한 다음 30분간 교반하였다. 4-클로로메틸 벤조일 클로라이드 2.03g(10.78mmol)을 가하고 2시간동안 환류하여 반응시켰다. 여과하여 여액을 농축시킨 후 메틸렌클로라이드로 결정화하여 N-(5-(4-클로로메틸벤조일아미노)-4-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘 -아민 5.3g을 얻었다.

<124> $R_f = 0.86$ (메틸렌 클로라이드:메탄올=9:1)

<125> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.23(\text{s}, 3\text{H}), 4.89(\text{s}, 2\text{H}), 7.23-7.27(\text{d}, 1\text{H}), 7.52-7.66(\text{m}, 5\text{H}),$
 $8.02-8.08(\text{m}, 3\text{H}), 8.57-8.65(\text{m}, 1\text{H}), 8.75-8.77(\text{d}, 1\text{H}), 9.40(\text{s}, 1\text{H}), 9.83(\text{s}, 1\text{H}), 9.99(\text{s}, 1\text{H})$

<126> 실시예 5

<127> N-(5-(4-클로로메틸벤조일아미노)-4-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 1.5g(3.49mmol)을 테트라하이드로푸란 30ml에 녹이고 피리딘 560 μl (6.98mmol)을 첨가한 후 30분간 교반하였다. 여기에 N-메틸호모피페라진 660 μl (5.23mmol)을 가하고 12시간동안 환류한 후 여과하여 여액을 농축시켰다. 수득된 반응물을 디메틸에테르로 결정화하여 4-(4-메틸호모피

페라진-1-일메틸)-N-[2-메틸-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 1.2g를 얻었다.

<128> $R_f = 0.12$ (클로로포름:메탄올 = 1:1)

<129> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 1.98-2.03(\text{m}, 2\text{H}), 2.33(\text{s}, 3\text{H}), 2.47-2.99(\text{m}, 8\text{H}), 3.15(\text{s}, 3\text{H}), 4.27(\text{s}, 2\text{H}), 7.16-7.19(\text{m}, 3\text{H}), 7.23-7.26(\text{d}, 1\text{H}), 7.41-7.53(\text{m}, 4\text{H}), 7.79-7.89(\text{m}, 3\text{H}), 8.44-8.53(\text{m}, 2\text{H}), 8.70-8.72(\text{d}, 1\text{H}), 9.27(\text{s}, 1\text{H})$

<130> 실시예 6

<131> 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[2-메틸-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 1.2g(2.29mmol)을 에탄올 18ml에 녹이고 메탄설폰산 $149\mu\text{l}$ (2.29mmol)을 첨가한 후 18시간동안 실온에서 반응시켰다. 생성된 고체를 여과하고 아세톤으로 세척하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[2-메틸-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 1.03g을 얻었다.

<132> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수 용액 = 150:10:1)

<133> $\text{mp} = 168-170^\circ\text{C}$

<134> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.14(\text{m}, 2\text{H}), 2.67(\text{d}, 6\text{H}), 2.88(\text{s}, 3\text{H}), 3.23-3.51(\text{m}, 8\text{H}), 3.70(\text{s}, 2\text{H}), 7.25-7.34(\text{m}, 3\text{H}), 7.46(\text{s}, 1\text{H}), 7.57-7.90(\text{m}, 6\text{H}), 8.70-8.74(\text{m}, 1\text{H}), 8.98-9.01(\text{m}, 1\text{H}), 9.24(\text{s}, 1\text{H})$

<135> 실시예 7

<136> N-(5-(4-클로로메틸벤조일아미노)-4-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민

1.5g(3.49mmol)을 테트라하이드로퓨란 30ml에 녹이고 피리딘 560 μ l(6.98mmol)을 첨가한 후 30분간 교반하였다. 여기에 1-아미노-4-메틸피페라진 580 μ l(5.23mmol)을 가하고 12시간동안 환류시킨 후 여과하여 여액을 농축시켰다. 수득된 반응물을 디메틸에테르로 결정화하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[2-메틸-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 1.7g를 얻었다.

<137> $R_f = 0.39$ (클로로포름:메탄올=1:1)

<138> $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ = 2.22(d, 6H), 2.53(m, 8H), 3.42(s, 2H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.46-7.64(m, 7H), 7.98-8.02(d, 2H), 8.57-8.63(m, 3H), 8.73-8.75(d, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.82-9.92(d, 1H)

<139> 실시예 8

<140> 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[2-메틸-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 1.7g(3.42mmol)을 에탄올 25ml에 녹이고 메탄설폰산 222 μ l(3.42mmol)을 첨가한 후 18시간동안 실온에서 반응시켰다. 생성된 고체를 여과한 후 아세톤으로 세척하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[2-메틸-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 1.43g을 얻었다.

<141> $R_f = 0.17$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수 용액 = 150:10:1)

<142> mp = 150-152 $^{\circ}\text{C}$

<143> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.12(\text{s}, 3\text{H}), 2.66(\text{d}, 6\text{H}), 2.92(\text{s}, 3\text{H}), 3.59(\text{m}, 8\text{H}), 4.46(\text{s}, 2\text{H}),$
 $7.16-7.27(\text{m}, 2\text{H}), 7.33-7.35(\text{d}, 1\text{H}), 7.43(\text{s}, 1\text{H}), 7.50-7.62(\text{d}, 2\text{H}), 7.89-8.03(\text{m}, 3\text{H}),$
 $8.33-8.36(\text{d}, 1\text{H}), 8.72-8.75(\text{d}, 1\text{H}), 8.98-9.02(\text{d}, 1\text{H}), 9.23(\text{s}, 1\text{H})$

<144> 제조예 5

<145> N-(4-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민을 출발물질로 사용하는 점을 제외하고
는 제조예 1과 유사하게 수행하여 N-(4-아미노페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 7.1g을 얻
었다.

<146> $R_f = 0.5$ (클로로포름 : 메탄올 = 9 : 1)

<147> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 4.84(\text{s}, 2\text{H}), 6.55-6.59(\text{d}, 2\text{H}), 7.34-7.41(\text{t}, 3\text{H}), 7.54-7.61(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.44-8.50(\text{m}, 2\text{H}), 8.70-8.73(\text{m}, 1\text{H}), 9.27-9.31(\text{m}, 2\text{H})$

<148> 단계 5.1

<149> 4-니트로아닐린 30g(0.22mol)과 시안아미드(물 50%) 27.4g(0.33mol)을 이용하고 제조예
1의 단계 1.2와 유사하게 수행하여 4-니트로페닐-구아니딘 니트레이트 29.1g를 얻었다.

<150> $R_f = 0.1$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액 = 150:10:1)

<151> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 7.46-7.50(\text{d}, 2\text{H}), 7.90(\text{br}, 4\text{H}), 8.28-8.32(\text{d}, 2\text{H})$

<152> 단계 5.2

<153> 4-니트로페닐-구아니딘 니트레이트 20g(0.08mol)와 3-디메틸아미노-1-(3-피리딜)-2-프로
펜-1-온 11.75g(0.06mol)을 이용하고 제조예 1의 단계 1.3과 유사하게 수행하여 N-(4-니트로페
닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 9.38g을 얻었다.

<154> $R_f = 0.7$ (클로로포름:메탄올= 9 : 1)

<155> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 7.59-7.62(\text{m}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 8.07-8.12(\text{d}, 2\text{H}), 8.24-8.28(\text{d}, 2\text{H}),$
 $8.54-8.58(\text{m}, 1\text{H}), 8.73-8.77(\text{m}, 2\text{H}), 9.38(\text{s}, 1\text{H}), 10.62(\text{s}, 1\text{H})$

<156> 제조예 6

<157> 제조예 2와 유사하게 4-(클로로메틸)벤조일클로라이드 10g(53mmol)를 이용하여 N-(4-(4-클로로메틸벤조일아미노)페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 13.2g을 얻었다.

<158> $R_f = 0.6$ (클로로포름 : 메탄올= 9 : 1)

<159> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 4.88(\text{s}, 2\text{H}), 7.45-7.51(\text{m}, 3\text{H}), 7.55-7.64(\text{m}, 1\text{H}), 7.71-7.73(\text{m}, 4\text{H}),$
 $7.85-7.89(\text{m}, 2\text{H}), 8.43-8.55(\text{m}, 2\text{H}), 8.71(\text{d}, 1\text{H}), 9.30(\text{s}, 1\text{H}), 9.71(\text{s}, 1\text{H}), 10.03(\text{s}, 1\text{H})$

<160> 실시예 9

<161> 실시예 1과 유사하게 1-메틸호모피페라진 3.45g(30.2mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 3.7g을 얻었다.

<162> $R_f = 0.4$ (클로로포름 : 메탄올= 1 : 1)

<163> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 1.69-1.74(\text{m}, 2\text{H}), 2.24(\text{s}, 3\text{H}), 2.45-2.67(\text{m}, 8\text{H}), 3.67(\text{s}, 2\text{H}),$
 $7.43-7.50(\text{m}, 3\text{H}), 7.56-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 7.74-7.77(\text{m}, 4\text{H}), 7.89-7.93(\text{m}, 2\text{H}), 8.49-8.61(\text{m}, 2\text{H}),$
 $8.73(\text{d}, 1\text{H}), 9.34(\text{s}, 1\text{H}), 9.76(\text{s}, 1\text{H}), 10.16(\text{s}, 1\text{H})$

<164> 실시예 10

<165> 실시예 2와 유사하게 메탄설폰산 0.58g(6mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일 메틸)-N-[4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 1.47g을 얻었다.

<166> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액= 150:10:1)

<167> mp = 152-154°C

<168> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 1.69(\text{m}, 2\text{H}), 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.81(\text{s}, 3\text{H}), 3.05(\text{m}, 2\text{H}), 3.28-3.44 (\text{m}, 6\text{H}),$
3.96(s, 2H), 6.93-6.96(m, 1H), 7.16-7.38(m, 7H), 7.60-7.64(m, 2H), 8.11-8.13(m, 2H),
8.40(m, 1H), 8.70(s, 1H)

<169> 제조예 7

<170> 제조예 1과 유사하게 N-(3-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 24g(0.08mol)을 이용하여 N-(3-아미노페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 15.5g을 얻었다.

<171> $R_f = 0.5$ (클로로포름:메탄올= 9 : 1)

<172> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 5.03(\text{s}, 2\text{H}), 6.22-6.23(\text{m}, 1\text{H}), 6.89-6.96(\text{m}, 2\text{H}), 7.08 (\text{s}, 1\text{H}),$
7.45(d, 1H), 7.55-7.62(m, 1H), 8.49-8.58(m, 2H), 8.72-8.74(m, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.47(s, 1H)

<173> 단계 7.1

<174> 제조예 1의 단계 1.2와 유사하게 3-니트로아닐린 42g(0.3mol)과 물에 50% 용해된 시안아미드(물 50%) 38.4g(0.46mol)을 이용하여 3-니트로페닐-구아니딘 니트레이트 33.4g를 얻었다.

<175> $R_f = 0.1$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액= 150:10:1)

<176> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 7.75-7.81(\text{m}, 5\text{H}), 8.14-8.17(\text{d}, 2\text{H})$

<177> 단계 7.2

<178> 제조예 1의 단계 1.3과 유사하게 3-니트로페닐-구아니딘 니트레이트 28g (0.12mol)와 3-디메틸아미노-1-(3-피리딜)-2-프로펜-1-온 16.9g(0.09mol)을 이용하여 N-(3-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 18.4g을 얻었다.

<179> $R_f = 0.7$ (클로로포름:메탄올= 9 : 1)

<180> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) = 7.58-7.67(\text{m}, 3\text{H}), 7.82-7.87(\text{m}, 1\text{H}), 8.08-8.12(\text{m}, 1\text{H}),$
8.56-8.60(m, 1H), 8.71-8.78(m, 2H), 9.11(s, 1H), 9.42-9.43(d, 1H), 10.38(s, 1H)

<181> 제조예 8

<182> 제조예 2와 유사하게 4-(클로로메틸)벤조일클로라이드 10g(53mmol)를 이용하여 N-[3-(4-클로로메틸벤조일아미노)페닐]-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 15.34g를 얻었다.

<183> $R_f = 0.6$ (클로로포름 : 메탄올= 9 : 1)

<184> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) = 4.88(\text{s}, 2\text{H}), 7.33(\text{br}, 2\text{H}), 7.53-7.64(\text{m}, 5\text{H}), 7.99-8.03(\text{d}, 2\text{H}),$
8.48(s, 1H), 8.62-8.75(m, 2H), 9.40(s, 1H), 9.85(s, 1H), 10.32(s, 1H)

<185> 실시예 11

<186> 실시예 1과 유사하게 1-메틸호모피페라진 1.08g(9.5mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 2.8g을 얻었다.

<187> $R_f = 0.4$ (클로로포름 : 메탄올= 1 : 1)

<188> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 1.73-1.75(\text{m}, 2\text{H}), 2.15(\text{s}, 3\text{H}), 2.51-2.69(\text{m}, 8\text{H}), 3.69(\text{s}, 2\text{H}),$
 $7.31(\text{s}, 2\text{H}), 7.46-7.61(\text{m}, 6\text{H}), 7.93-7.96(\text{d}, 2\text{H}), 8.46(\text{s}, 1\text{H}), 8.66-8.75(\text{m}, 2\text{H}), 9.40(\text{s}, 1\text{H}),$
 $9.82(\text{s}, 1\text{H}), 10.24(\text{s}, 1\text{H})$

<189> 실시예 12

<190> 실시예 2와 유사하게 메탄설폰산 0.24g(2.5mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 0.78g을 얻었다.

<191> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액 = 150:10:1)

<192> $mp = 206-208^\circ\text{C}$

<193> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.15-2.17(\text{m}, 2\text{H}), 2.62(\text{s}, 3\text{H}), 2.82(\text{s}, 3\text{H}), 3.41-3.65(\text{m}, 8\text{H}), 4.40(\text{s}, 2\text{H}),$
 $7.12-7.15(\text{m}, 1\text{H}), 7.17-7.29(\text{m}, 3\text{H}), 7.51-7.54(\text{m}, 2\text{H}), 7.78-7.93(\text{m}, 4\text{H}), 8.30-8.33(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.53(\text{s}, 1\text{H}), 9.03(\text{s}, 1\text{H}), 9.21(\text{s}, 1\text{H})$

<194> 실시예 13

<195> 실시예 3과 유사하게 1-아미노-4-메틸피페라진 1g(8.7mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 1.7g을 얻었다.

<196> $R_f = 0.4$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)

<197> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.16(\text{s}, 3\text{H}), 2.37-2.39(\text{m}, 8\text{H}), 3.54(\text{s}, 2\text{H}), 7.31(\text{m}, 2\text{H}),$
 $7.44-7.54(\text{m}, 6\text{H}), 7.92-7.96(\text{m}, 2\text{H}), 8.45(\text{br}, 1\text{H}), 8.61-8.74(\text{m}, 3\text{H}), 9.36(\text{s}, 1\text{H}), 9.81(\text{s}, 1\text{H}),$
 $10.23(\text{s}, 1\text{H})$

<198> 실시예 14

<199> 실시예 4와 유사하게 메탄설폰산 48mg(0.5mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 0.23g을 얻었다.

<200> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액= 150:10:1)

<201> $\text{mp}=148-150^\circ\text{C}$

<202> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.68(\text{s}, 3\text{H}), 2.89(\text{s}, 3\text{H}), 3.42-3.51(\text{m}, 8\text{H}), 4.36(\text{s}, 2\text{H}), 7.10(\text{m}, 2\text{H}),$
 $7.32-7.38(\text{m}, 3\text{H}), 7.54-7.57(\text{d}, 2\text{H}), 7.86-7.93(\text{m}, 3\text{H}), 8.00-8.08(\text{m}, 1\text{H}), 8.46(\text{d}, 1\text{H}),$
 $8.75(\text{d}, 1\text{H}), 9.07(\text{d}, 1\text{H}), 9.32(\text{s}, 1\text{H})$

<203> 제조예 9

<204> 제조예 1과 유사하게 N-(2-메틸-4-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 23g(0.075mol)을 이용하여 N-(2-메틸-4-아미노페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 21g을 얻었다.

<205> $R_f = 0.5$ (클로로포름 : 메탄올= 9 : 1)

<206> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.08(\text{s}, 3\text{H}), 4.97(\text{s}, 2\text{H}), 6.40-6.46(\text{m}, 2\text{H}), 7.01(\text{d}, 1\text{H}), 7.29(\text{d}, 1\text{H}),$
 $7.53-7.56(\text{m}, 1\text{H}), 8.37-8.42(\text{m}, 2\text{H}), 8.65-8.70(\text{m}, 2\text{H}), 9.21(\text{s}, 1\text{H})$

<207> 단계 9.1

<208> 제조예 1의 단계 1.2와 유사하게 2-메틸-4-니트로아닐린 90g(0.59mol)과 시안아미드(물 50%) 74.6g(0.88mol)을 이용하여 2-메틸-4-니트로페닐-구아니딘 니트레이트 95g를 얻었다.

<209> $R_f = 0.1$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액 = 150:10:1)

<210> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.43(\text{s}, 3\text{H}), 7.43-7.55(\text{m}, 2\text{H}), 7.77(\text{s}, 1\text{H}), 8.21-8.25(\text{d}, 2\text{H})$

<211> 단계 9.2

<212> 제조예 1의 단계 1.3과 유사하게 2-메틸-4-니트로페닐-구아니딘 니트레이트 26.3(0.1mol)과 3-디메틸아미노-1-(3-피리딜)-2-프로펜-1-온 15g(0.08mol)을 이용하여 N-(2-메틸-4-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 15g을 얻었다.

<213> $R_f = 0.7$ (클로로포름 : 메탄올 = 9 : 1)

<214> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.44(\text{s}, 3\text{H}), 7.58-7.66(\text{m}, 2\text{H}), 8.16-8.19(\text{m}, 3\text{H}), 8.48(\text{d}, 1\text{H}),$
 $8.65-8.74(\text{m}, 2\text{H}), 9.31-9.32(\text{m}, 2\text{H})$

<215> 제조예 10

<216> 제조예 2와 유사하게 4-(클로로메틸)벤조일클로라이드 10g(0.053mol)를 이용하여 N-(4-(4-클로로메틸벤조일아미노)-2-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 7g을 얻었다.

<217> $R_f = 0.6$ (클로로포름 : 메탄올 = 9 : 1)



<218> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.44(\text{s}, 3\text{H}), 5.04(\text{s}, 2\text{H}), 7.58-7.86(\text{m}, 7\text{H}), 8.15(\text{d}, 2\text{H}), 8.57(\text{d}, 1\text{H}),$
 $8.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.69(\text{d}, 1\text{H}), 8.88(\text{s}, 1\text{H}), 9.43(\text{s}, 1\text{H}), 10.43(\text{s}, 1\text{H})$

<219> 실시예 15

<220> 실시예 1과 유사하게 1-메틸호모피페라진 1g(9.5mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[3-메틸-4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 2.31g을 얻었다.

<221> $R_f = 0.4$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)

<222> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 1.81-1.84(\text{m}, 2\text{H}), 2.25(\text{s}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 2.67-2.84(\text{m}, 8\text{H}),$
 $3.71(\text{s}, 2\text{H}), 7.40-7.92(\text{m}, 7\text{H}), 7.93-7.96(\text{d}, 2\text{H}), 8.48-8.51(\text{m}, 2\text{H}), 8.69(\text{d}, 1\text{H}), 8.98(\text{s}, 1\text{H}),$
 $9.25(\text{s}, 1\text{H}), 10.19(\text{s}, 1\text{H})$

<223> 실시예 16

<224> 실시예 2와 유사하게 메탄설폰산 0.24g(2.5mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[3-메틸-4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 0.63g을 얻었다.

<225> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액 = 150:10:1)

<226> $\text{mp} = 166-168^\circ\text{C}$



<227> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 1.97(\text{s}, 3\text{H}), 2.10\text{--}2.17(\text{m}, 2\text{H}), 2.68(\text{s}, 3\text{H}), 2.79(\text{s}, 3\text{H}), 2.95(\text{m}, 2\text{H}),$
 $3.17(\text{m}, 2\text{H}), 3.33\text{--}3.38(\text{m}, 4\text{H}), 3.86(\text{s}, 2\text{H}), 6.85(\text{d}, 1\text{H}), 7.10(\text{m}, 2\text{H}), 7.23\text{--}7.32(\text{m}, 4\text{H}),$
 $7.55(\text{d}, 2\text{H}), 8.03\text{--}8.06(\text{m}, 2\text{H}), 8.37(\text{d}, 1\text{H}), 8.63(\text{s}, 1\text{H})$

<228> 실시예 17

<229> 실시예 3과 유사하게 1-아미노-4-메틸피페라진 1g(9mmol)을 이용하여
4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[3-메틸-4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]
벤즈아미드 1.2g를 얻었다.

<230> $R_f = 0.4$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)

<231> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) = 2.15(\text{s}, 3\text{H}), 2.25(\text{s}, 3\text{H}), 2.36(\text{m}, 8\text{H}), 3.53(\text{s}, 2\text{H}), 7.40\text{--}7.68(\text{m}, 7\text{H}),$
 $7.91\text{--}7.95(\text{m}, 3\text{H}), 8.39\text{--}8.60(\text{m}, 2\text{H}), 8.69\text{--}8.71(\text{m}, 1\text{H}), 8.98(\text{s}, 1\text{H}), 9.26(\text{s}, 1\text{H}), 10.18(\text{s}, 1\text{H})$

<232> 실시예 18

<233> 실시예 4와 유사하게 메탄설폰산 48mg(0.5mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미
노메틸)-N-[3-메틸-4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염
0.17g을 얻었다.

<234> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액 = 150:10:1)

<235> $\text{mp} = 172\text{--}174^\circ\text{C}$

<236> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 1.19(\text{s}, 3\text{H}), 2.65(\text{s}, 3\text{H}), 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.85-2.88(\text{m}, 4\text{H}), 3.01-3.11(\text{m}, 4\text{H}),$
 $3.45(\text{s}, 2\text{H}), 6.77(\text{d}, 1\text{H}), 6.98-7.27(\text{m}, 6\text{H}), 7.43(\text{d}, 2\text{H}), 7.95(\text{m}, 1\text{H}), 7.99(\text{d}, 1\text{H}),$
 $8.21-8.24(\text{m}, 1\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H})$

<237> 제조예 11

<238> 제조예 1과 유사하게 N-(2-메톡시-5-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민
22g(0.068mol)을 이용하여 N-(2-메톡시-5-아미노페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 10g을 얻
었다.

<239> $R_f = 0.5$ (클로로포름 : 메탄올 = 9 : 1)

<240> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) = 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 4.75(\text{s}, 2\text{H}), 6.24-6.28(\text{m}, 1\text{H}), 6.75-6.80(\text{m}, 1\text{H}),$
 $7.48-7.60(\text{m}, 3\text{H}), 8.01(\text{s}, 1\text{H}), 8.50-8.58(\text{m}, 2\text{H}), 8.72-8.74(\text{m}, 1\text{H}), 9.34(\text{s}, 1\text{H})$

<241> 단계 11.1

<242> 제조예 1의 단계 1.2와 유사하게 2-메톡시-5-니트로아닐린 90g(0.535mol)과 시안아미드(
물 50%) 67.5g(0.803mol)을 이용하여 2-메톡시-5-니트로페닐-구아니딘 니트레이트 74g을 얻었
다.

<243> $R_f = 0.1$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액 = 150:10:1)

<244> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) = 3.97(\text{s}, 3\text{H}), 7.35-7.45(\text{m}, 4\text{H}), 8.13(\text{m}, 1\text{H}), 8.24-8.30(\text{m}, 1\text{H})$

<245> 단계 11.2

<246> 제조예 1의 단계 1.3과 유사하게 2-메톡시-5-니트로페닐-구아니딘 니트레이트 31g(0.113mol)과 3-디메틸아미노-1-(3-피리딜)-2-프로펜-1-온 20g(0.113mol)을 이용하여 N-(2-메톡시-5-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 23g을 얻었다.

<247> $R_f = 0.7$ (클로로포름 : 메탄올 = 9 : 1)

<248> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 4.03(\text{s}, 3\text{H}), 5.25(\text{s}, 1\text{H}), 7.24(\text{d}, 1\text{H}), 7.29(\text{d}, 1\text{H}), 7.55-7.67(\text{m}, 3\text{H}), 7.94-8.00(\text{m}, 1\text{H}), 8.54(\text{m}, 1\text{H}), 8.58-8.76(\text{m}, 1\text{H}), 9.38(\text{s}, 1\text{H})$

<249> 제조예 12

<250> 제조예 2와 유사하게 4-(클로로메틸)벤조일클로라이드 4.6g(0.053mol)를 이용하여 N-[5-(4-클로로메틸벤조일아미노)-2-메톡시-페닐]-4-(3-피리딜)-2-피리미딘 -아민 4.4g을 얻었다.

<251> $R_f = 0.6$ (클로로포름 : 메탄올 = 9 : 1)

<252> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 3.87(\text{s}, 3\text{H}), 4.87(\text{s}, 2\text{H}), 7.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.36-7.41(\text{m}, 1\text{H}), 7.52-7.63(\text{m}, 4\text{H}), 7.99(\text{d}, 2\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H}), 8.58-8.78(\text{m}, 4\text{H}), 9.39(\text{s}, 1\text{H}), 10.25(\text{s}, 1\text{H})$

<253> 실시예 19

<254> 실시예 1과 유사하게 1-메틸호모피페라진 1.05ml(8.42mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[4-메톡시-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 1.1g을 얻었다.

<255> $R_f = 0.2$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)



<256> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 1.74-1.83(\text{m}, 2\text{H}), 2.30(\text{s}, 3\text{H}), 2.66-2.74(\text{m}, 8\text{H}), 3.69(\text{s}, 2\text{H}),$
 $3.87(\text{s}, 3\text{H}), 7.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.35-7.56(\text{m}, 5\text{H}), 7.94(\text{d}, 2\text{H}), 8.29(\text{s}, 1\text{H}), 8.58-8.76(\text{m}, 4\text{H}),$
 $9.38(\text{s}, 1\text{H}), 10.17(\text{s}, 1\text{H})$

<257> 실시예 20

<258> 실시예 2와 유사하게 메탄설폰산 0.18g(1.91mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[4-메톡시-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 0.3g을 얻었다.

<259> $R_f = 0.5$ (메틸렌 클로라이드:초산에틸:메탄올:25%암모니아수용액 = 60:10: 30:1)

<260> $mp = 140-142^\circ\text{C}$

<261> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.20(\text{br}, 2\text{H}), 2.66(\text{s}, 3\text{H}), 2.88(\text{s}, 3\text{H}), 3.49(\text{m}, 8\text{H}), 3.71(\text{s}, 3\text{H}),$
 $4.42(\text{s}, 2\text{H}), 6.49(\text{s}, 2\text{H}), 6.87-6.89(\text{m}, 1\text{H}), 7.48-7.52(\text{m}, 2\text{H}), 7.63-7.67(\text{m}, 3\text{H}),$
 $7.88-7.90(\text{m}, 1\text{H}), 8.21(\text{s}, 1\text{H}), 8.45(\text{m}, 1\text{H}), 8.71(\text{m}, 1\text{H}), 8.91(\text{s}, 1\text{H})$

<262> 실시예 21

<263> 실시예 3과 유사하게 N-[5-(4-클로로메틸벤조일아미노)-2-메톡시-페닐]-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 1.4g(3.14mmol)과 1-아미노-4-메틸피페라진 0.94ml (7.86 mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[4-메톡시-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 0.12g을 얻었다.

<264> $R_f = 0.2$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)

<265> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.85-2.88(\text{m}, 8\text{H}), 3.66(\text{s}, 2\text{H}), 3.96(\text{s}, 3\text{H}),$
 $6.89-6.93(\text{d}, 2\text{H}), 7.19(\text{d}, 1\text{H}), 7.34-7.46(\text{m}, 4\text{H}), 7.85-7.94(\text{m}, 4\text{H}), 8.54-8.59(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.71-8.73(\text{m}, 1\text{H}), 8.91(\text{s}, 1\text{H}), 9.28(\text{s}, 1\text{H})$

<266> 실시예 22

<267> 실시예 4와 유사하게 메탄설폰산 0.24g(2.5mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[4-메톡시-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 0.67g을 얻었다.

<268> $R_f = 0.5$ (메틸렌 클로라이드:초산에틸:메탄올:25%암모니아수용액 = 60:10: 30:1)

<269> $mp = 142-144^\circ\text{C}$

<270> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.69(\text{s}, 3\text{H}), 2.93(\text{s}, 3\text{H}), 3.38-3.51(\text{m}, 8\text{H}), 3.62(\text{s}, 3\text{H}), 4.40(\text{s}, 2\text{H}),$
 $6.69(\text{br}, 2\text{H}), 7.09-7.12(\text{m}, 1\text{H}), 7.54-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.75-7.88(\text{m}, 3\text{H}), 8.12-8.14(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.30(\text{s}, 1\text{H}), 8.61-8.63(\text{m}, 1\text{H}), 8.93-8.96(\text{m}, 1\text{H}), 9.12(\text{s}, 1\text{H})$

<271> 제조예 13

<272> 제조예 1과 유사하게 N-(4-플루오로-3-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 22g(0.068mol)을 이용하여 N-(4-플루오로-3-아미노페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 14g을 얻었다.

<273> $R_f = 0.5$ (클로로포름 : 메탄올 = 9 : 1)

<274> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) = 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 6.91(\text{d}, 2\text{H}), 7.22(\text{d}, 1\text{H}), 7.43(\text{d}, 1\text{H}), 7.54-7.61(\text{m}, 1\text{H}), 8.48-8.56(\text{m}, 2\text{H}), 8.70-8.73(\text{m}, 1\text{H}), 9.32(\text{s}, 1\text{H}), 9.51(\text{s}, 1\text{H})$

<275> 단계 13.1

<276> 제조예 1의 단계 1.2와 유사하게 4-플루오로-3-니트로아닐린 100g(0.64mol)과 시안아미드(물 50%) 80.8g(0.96mol)을 이용하여 4-플루오로-3-니트로페닐-구아니딘 니트레이트 74g을 얻었다.

<277> $R_f = 0.1$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액 = 150:10:1)

<278> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) = 7.64-7.83(\text{m}, 6\text{H}), 8.06-8.10(\text{m}, 1\text{H})$

<279> 단계 13.2

<280> 제조예 1의 단계 1.3과 유사하게 4-플루오로-3-니트로페닐-구아니딘 니트레이트 40g(0.153mol)과 3-디메틸아미노-1-(3-피리딜)-2-프로펜-1-온 27g(0.153mol)을 이용하여 N-(4-플루오로-3-니트로페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 30g을 얻었다.

<281> $R_f = 0.7$ (클로로포름 : 메탄올 = 9 : 1)

<282> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) = 7.23(\text{d}, 1\text{H}), 7.51-7.63(\text{m}, 3\text{H}), 7.78-7.99(\text{m}, 1\text{H}), 8.52-8.73(\text{m}, 3\text{H}), 9.41(\text{s}, 1\text{H}), 10.28(\text{s}, 1\text{H})$

<283> 제조예 14

<284> 제조예 2와 유사하게 4-(클로로메틸)벤조일클로라이드 4.6g(0.053mol)를 이용하여 N-[3-(4-클로로메틸벤조일아미노)-4-플루오로-페닐]-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 3.5g을 얻었다.

<285> $R_f = 0.6$ (클로로포름 : 메탄올 = 9 : 1)

<286> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 4.48(\text{s}, 2\text{H}), 7.28(\text{br}, 2\text{H}), 7.53-7.65(\text{m}, 4\text{H}), 8.01(\text{d}, 2\text{H}),$
 $8.21-8.25(\text{m}, 1\text{H}), 8.61-8.63(\text{m}, 2\text{H}), 8.73(\text{d}, 1\text{H}), 9.37(\text{s}, 1\text{H}), 9.91(\text{s}, 1\text{H}), 10.21(\text{s}, 1\text{H})$

<287> 실시예 23

<288> 실시예 1과 유사하게 1-메틸호모피페라진 0.66g(5.77mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[2-플루오로-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 1.02g을 얻었다.

<289> $R_f = 0.2$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)

<290> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 1.70-1.78(\text{m}, 2\text{H}), 2.26(\text{s}, 3\text{H}), 2.51-2.69(\text{m}, 8\text{H}), 3.69(\text{s}, 2\text{H}),$
 $7.27-7.32(\text{m}, 1\text{H}), 7.51-7.68(\text{m}, 6\text{H}), 7.96-8.00(\text{m}, 1\text{H}), 8.59-8.75(\text{m}, 2\text{H}), 9.37(\text{s}, 1\text{H}),$
 $9.91(\text{s}, 1\text{H}), 10.12(\text{s}, 1\text{H})$

<291> 실시예 24

<292> 실시예 2와 유사하게 메탄설폰산 50mg(0.52mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[2-플루오로-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 0.21g을 얻었다.

<293> $R_f = 0.5$ (메틸렌 클로라이드:초산에틸:메탄올:25%암모니아수용액 = 60:10: 30:1)

<294> $\text{mp} = 125-127^\circ\text{C}$



<295> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 1.91(\text{m}, 2\text{H}), 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.76(\text{s}, 3\text{H}), 2.97(\text{m}, 4\text{H}), 3.28(\text{m}, 4\text{H}),$
 $3.69(\text{s}, 2\text{H}), 6.55-6.64(\text{m}, 3\text{H}), 6.81-6.85(\text{m}, 1\text{H}), 7.18-7.23(\text{d}, 2\text{H}), 7.41-7.46(\text{d}, 2\text{H}),$
 $7.61(\text{m}, 1\text{H}), 7.72-7.75(\text{m}, 2\text{H}), 7.91(\text{m}, 1\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H})$

<296> 실시예 25

<297> 실시예 1과 유사하게 1-메틸피페라진 0.58g(5.77mmol)과 N-[4-플루오로-3-(4-클로로메틸벤조일아미노)-페닐]-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 1g(2.31mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[2-플루오로-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 1.1g을 얻었다.

<298> $R_f = 0.2$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)

<299> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.28(\text{s}, 3\text{H}), 2.51(\text{s}, 8\text{H}), 3.57(\text{s}, 2\text{H}), 7.27-7.31(\text{m}, 1\text{H}),$
 $7.45-7.67(\text{m}, 5\text{H}), 7.97-8.01(\text{d}, 2\text{H}), 8.17(\text{m}, 1\text{H}), 8.56-8.74(\text{m}, 3\text{H}), 9.36(\text{s}, 1\text{H}), 9.90(\text{s}, 1\text{H}),$
 $10.14(\text{s}, 1\text{H})$

<300> 실시예 26

<301> 실시예 2와 유사하게 메탄설폰산 0.58g(6mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[2-플루오로-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 1.53g을 얻었다.

<302> $R_f = 0.5$ (메틸렌 클로라이드:초산에틸:메탄올:25%암모니아수용액 = 60:10:30:1)

<303> mp = 174-176°C

<304> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.76(\text{s}, 3\text{H}), 2.82(\text{m}, 4\text{H}), 3.22(\text{m}, 4\text{H}), 3.70(\text{s}, 2\text{H}),$
 $6.64\text{--}6.77(\text{m}, 3\text{H}), 7.27\text{--}7.31(\text{m}, 3\text{H}), 7.51(\text{d}, 2\text{H}), 7.63(\text{d}, 1\text{H}), 7.86(\text{d}, 1\text{H}), 8.18(\text{d}, 2\text{H}),$
 $8.58(\text{s}, 1\text{H})$

<305> 실시예 27

<306> 실시예 3과 유사하게 1-아미노-4-메틸피페라진 0.66g(5.77mmol)과 N-[4-플루오로-3-(4-클로로메틸벤조일아미노)-페닐]-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 1g(2.31 mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[2-플루오로-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 0.63g을 얻었다.

<307> $R_f = 0.2$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)

<308> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) = 2.15(\text{s}, 3\text{H}), 2.37\text{--}2.41(\text{m}, 8\text{H}), 3.55(\text{s}, 2\text{H}), 7.27(\text{m}, 1\text{H}),$
 $7.45\text{--}7.67(\text{m}, 6\text{H}), 7.95(\text{d}, 2\text{H}), 8.21(\text{m}, 1\text{H}), 8.55\text{--}8.74(\text{m}, 3\text{H}), 9.36(\text{s}, 1\text{H}), 9.90(\text{s}, 1\text{H}),$
 $10.12(\text{s}, 1\text{H})$

<309> 실시예 28

<310> 실시예 4와 유사하게 메탄설폰산 0.18g(1.91mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[2-플루오로-5-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 0.27g을 얻었다.

<311> $R_f = 0.5$ (메틸렌 클로라이드:초산에틸:메탄올:25%암모니아수용액 = 60:10: 30:1)

<312> mp = 142-144°C

<313> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.83(\text{s}, 3\text{H}), 3.17-3.37(\text{m}, 8\text{H}), 4.06(\text{s}, 2\text{H}), 6.95-7.01(\text{m}, 2\text{H}),$
 $7.11(\text{d}, 1\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.74-7.79(\text{m}, 3\text{H}), 7.87-7.91(\text{m}, 1\text{H}), 8.21(\text{d}, 1\text{H}), 8.55(\text{d}, 1\text{H}),$
 $8.73(\text{d}, 1\text{H}), 9.05(\text{s}, 1\text{H})$

<314> 실시예 29

<315> 실시예 3과 유사하게 1-아미노-4-메틸피페라진 1g(8.7mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 1.23g을 얻었다.

<316> $R_f = 0.4$ (클로로포름:메탄올=1:1)

<317> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.27(\text{s}, 3\text{H}), 2.39-2.57(\text{m}, 8\text{H}), 3.91(\text{s}, 2\text{H}), 7.47-7.53(\text{m}, 4\text{H}),$
 $7.56-7.66(\text{m}, 1\text{H}), 7.77-7.88(\text{m}, 4\text{H}), 7.91-7.93(\text{m}, 2\text{H}), 8.50-8.61(\text{m}, 2\text{H}), 8.80(\text{d}, 1\text{H}),$
 $9.35(\text{s}, 1\text{H}), 9.79(\text{s}, 1\text{H}), 10.17(\text{s}, 1\text{H})$

<318> 실시예 30

<319> 실시예 4와 유사하게 메탄설폰산 48mg(0.5mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 0.17g을 얻었다.

<320> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:초산에틸:메탄올:25%암모니아수용액 = 60:10: 30:1)

<321> $\text{mp} = 151-153^\circ\text{C}$



1020030028669

출력 일자: 2004/4/7

<322> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.71(\text{s}, 3\text{H}), 2.81(\text{s}, 3\text{H}), 3.21-3.23(\text{m}, 4\text{H}), 3.31-3.41(\text{m}, 4\text{H}), 3.99(\text{s}, 2\text{H}),$
 $6.91-6.94(\text{m}, 1\text{H}), 7.11-7.31(\text{m}, 7\text{H}), 7.60-7.63(\text{m}, 2\text{H}), 8.13-8.17 \text{ m}, 2\text{H}), 8.43(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.73(\text{s}, 1\text{H})$

<323> 실시예 31

<324> 실시예 3과 유사하게 1-메틸피페라진 1.2ml(10.38mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-플루오로-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 1.3g을 얻었다.

<325> $R_f = 0.2$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)

<326> $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD}) = 2.67(\text{m}, 8\text{H}), 3.03(\text{s}, 3\text{H}), 3.69(\text{s}, 2\text{H}), 7.16-7.21(\text{m}, 2\text{H}),$
 $7.43-7.59(\text{m}, 4\text{H}), 7.93-7.97(\text{d}, 2\text{H}), 8.53-8.56(\text{d}, 1\text{H}), 8.63-8.69(\text{m}, 3\text{H}), 9.31 \text{ s}, 1\text{H})$

<327> 실시예 32

<328> 실시예 4와 유사하게 메탄설폰산 186 μl (2.87mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-플루오로-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 790mg을 얻었다.

<329> $R_f = 0.21$ (메틸렌 클로라이드:초산에틸:메탄올:25%암모니아수용액= 60:10: 0:1)

<330> $\text{mp} = 172-174^\circ\text{C}$

<331> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.70(\text{s}, 3\text{H}), 2.87(\text{s}, 3\text{H}), 3.12(\text{m}, 4\text{H}), 3.38(\text{m}, 4\text{H}), 3.96(\text{s}, 2\text{H}),$
 $6.46(\text{br}, 1\text{H}), 6.58-6.69(\text{m}, 1\text{H}), 6.83-6.86(\text{d}, 1\text{H}), 7.29-7.43(\text{m}, 5\text{H}), 7.88-7.90(\text{d}, 1\text{H}),$
 $8.10-8.13(\text{m}, 1\text{H}), 8.23-8.25(\text{d}, 1\text{H}), 8.40-8.44(\text{d}, 1\text{H}), 8.72(\text{s}, 1\text{H})$

<332> 실시예 33

<333> 실시예 1과 유사하게 1-메틸호모피페라진 1.3ml(10.38mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[4-플루오로-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 580mg을 얻었다.

<334> $R_f = 0.1$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)

<335> $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD}) = 1.96-2.00(\text{m}, 2\text{H}), 2.70(\text{s}, 3\text{H}), 2.76-2.87(\text{m}, 4\text{H}), 3.06-3.19(\text{m}, 4\text{H}),$
 $3.78(\text{s}, 2\text{H}), 7.18(\text{m}, 1\text{H}), 7.43-7.46(\text{m}, 1\text{H}), 7.52-7.59(\text{m}, 4\text{H}), 7.92-7.96(\text{d}, 2\text{H}),$
 $8.54-8.56(\text{d}, 1\text{H}), 8.63-8.70(\text{m}, 3\text{H}), 9.32(\text{s}, 1\text{H})$

<336> 실시예 34

<337> 실시예 2와 유사하게 메탄설폰산 75.3 μl (1.16mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[4-플루오로-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰산염 790mg을 얻었다.

<338> $R_f = 0.13$ (메틸렌 클로라이드:초산에틸:메탄올:25%암모니아수용액= 60:10: 0:1)

<339> mp = 158-160°C

<340> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.18(\text{br}, 2\text{H}), 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.88(\text{s}, 3\text{H}), 3.38-3.45(\text{m}, 4\text{H}), 3.65-3.71(\text{m}, 4\text{H}),$
 $4.34(\text{s}, 2\text{H}), 6.56(\text{m}, 1\text{H}), 6.74-6.84(\text{m}, 1\text{H}), 6.89-6.92(\text{d}, 1\text{H}), 7.21-7.28(\text{m}, 1\text{H}),$
 $7.42-7.46(\text{d}, 2\text{H}), 7.56-7.60(\text{d}, 2\text{H}), 7.67-8.00(\text{d}, 1\text{H}), 8.18-8.30(\text{m}, 3\text{H}), 8.71(\text{s}, 1\text{H})$

<341> 실시예 35

<342> 실시예 1과 유사하게 피페리딘 1.5g(17.6mmol)을 이용하여
4-(피페리딘-1-일메틸)-N-[3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 2.2g을 얻
었다.

<343> $R_f = 0.43$ (클로로포름 : 메탄올 = 1 : 1)

<344> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) = 2.17(\text{s}, 3\text{H}), 2.53-2.81(\text{m}, 10\text{H}), 3.71(\text{s}, 2\text{H}), 7.33(\text{s}, 2\text{H}),$
 $7.51-7.63(\text{m}, 6\text{H}), 7.95-7.99(\text{d}, 2\text{H}), 8.47(\text{s}, 1\text{H}), 8.49-8.77(\text{m}, 2\text{H}), 9.43(\text{s}, 1\text{H}), 9.89(\text{s}, 1\text{H}),$
 $10.19(\text{s}, 1\text{H})$

<345> 실시예 36

<346> 실시예 2와 유사하게 메탄설폰산 0.248g(2.5mmol)을 이용하여
4-(피페리딘-1-일메틸)-N-[3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 메탄설폰
산염 0.83g을 얻었다.

<347> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액=150:10:1)

<348> $mp = 173-175^\circ\text{C}$

<349> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.63(\text{s}, 3\text{H}), 2.81(\text{s}, 3\text{H}), 3.41-3.53(\text{m}, 4\text{H}), 3.61-3.69(\text{m}, 6\text{H}), 4.31(\text{s}, 2\text{H}),$
 $7.11-7.15(\text{m}, 1\text{H}), 7.21-7.31(\text{m}, 3\text{H}), 7.53-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.81-7.95 \text{ m}, 4\text{H}), 8.33-8.37(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.55(\text{s}, 1\text{H}), 9.07(\text{s}, 1\text{H}), 9.22(\text{s}, 1\text{H})$

<350> 실시예 37

<351> 실시예 2와 유사하게 아세트산 0.58g(9.2mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일
메틸)-N-[4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 아세트산염 1.53g을
얻었다.

<352> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액=150:10:1)

<353> $mp = 197-199^\circ\text{C}$

<354> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 1.68(\text{m}, 2\text{H}), 2.53(\text{s}, 3\text{H}), 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 3.01-3.06(\text{m}, 2\text{H}), 3.33-3.47(\text{m}, 6\text{H}),$
 $3.99(\text{s}, 2\text{H}), 6.95-6.99(\text{m}, 1\text{H}), 7.16-7.37(\text{m}, 7\text{H}), 7.61-7.65(\text{m}, 2\text{H}), 8.11-8.15(\text{m}, 2\text{H}),$
 $8.41(\text{m}, 1\text{H}), 8.69(\text{s}, 1\text{H})$

<355> 실시예 38

<356> 실시예 2와 유사하게 아세트산 0.24g(3.8mmol)을 이용하여 4-(4-메틸호모피페라진-1-일
메틸)-N-[4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 아세트산염 0.61g을
얻었다.

<357> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액=150:10:1)

<358> $mp = 165-167^\circ\text{C}$

<359> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.07(\text{s}, 2\text{H}), 2.58(\text{s}, 3\text{H}), 2.61(\text{s}, 3\text{H}), 2.77(\text{s}, 3\text{H}), 3.41(\text{m}, 4\text{H}),$
 $3.63(\text{m}, 4\text{H}), 4.41(\text{s}, 2\text{H}), 7.01(\text{d}, 1\text{H}), 7.17(\text{s}, 3\text{H}), 7.38-7.41(\text{d}, 2\text{H}), 7.63-7.75(\text{m}, 3\text{H}),$
 $8.20(\text{d}, 1\text{H}), 8.47(\text{d}, 1\text{H}), 8.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.93(\text{s}, 1\text{H})$

<360> 실시예 39

<361> 실시예 4와 유사하게 아세트산 0.18g(2.8mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 아세트산염 0.31g을 얻었다.

<362> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액=150:10:1)

<363> $mp = 153-155^\circ\text{C}$

<364> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 1.37(\text{s}, 3\text{H}), 2.53(\text{s}, 3\text{H}), 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.83-2.88(\text{m}, 4\text{H}), 2.97-3.11(\text{m}, 4\text{H}),$
 $3.43(\text{s}, 2\text{H}), 6.79(\text{d}, 1\text{H}), 6.99-7.27(\text{m}, 6\text{H}), 7.41(\text{d}, 2\text{H}), 7.99(\text{m}, 1\text{H}), 8.02(\text{d}, 1\text{H}),$
 $8.22-8.27(\text{m}, 1\text{H}), 8.57(\text{s}, 1\text{H})$

<365> 실시예 40

<366> 실시예 4와 유사하게 아세트산 0.3g(4.7mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진 1-일아미노메틸)-N-[4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 아세트산염 0.57g을 얻었다.

<367> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액=150:10:1)

<368> $mp = 169-171^\circ\text{C}$

<369> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.65(\text{s}, 3\text{H}), 2.78(\text{s}, 3\text{H}), 3.20\text{--}3.25(\text{m}, 4\text{H}), 3.30\text{--}3.43(\text{m}, 4\text{H}), 4.00(\text{s}, 2\text{H}),$
 $6.87\text{--}6.95(\text{m}, 1\text{H}), 7.11\text{--}7.38(\text{m}, 7\text{H}), 7.61\text{--}7.65(\text{m}, 2\text{H}), 8.15\text{--}8.19 \text{ m}, 2\text{H}), 8.43(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.81(\text{s}, 1\text{H})$

<370> 실시예 41

<371> 실시예 2와 유사하게 염산 2.2g(60.2mmol)을 이용하여
4-(4-메틸호모피페라진-1-일메틸)-N-[4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드
염산염 0.83g을 얻었다.

<372> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액=150:10:1)

<373> $\text{mp} = 197\text{--}199^\circ\text{C}$

<374> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 1.77(\text{m}, 2\text{H}), 2.43(\text{s}, 3\text{H}), 3.00\text{--}3.07(\text{m}, 2\text{H}), 3.31\text{--}3.43(\text{m}, 6\text{H}), 4.01(\text{s}, 2\text{H}),$
 $7.03\text{--}7.15(\text{m}, 1\text{H}), 7.19\text{--}7.33(\text{m}, 7\text{H}), 7.71\text{--}7.83(\text{m}, 2\text{H}), 8.15\text{--}8.18 \text{ m}, 2\text{H}), 8.41(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.71(\text{s}, 1\text{H})$

<375> 실시예 42

<376> 실시예 4와 유사하게 염산 1.3g(35.6mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메
틸)-N-[4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 염산염 0.21g을 얻었
다.

<377> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액=150:10:1)

<378> $\text{mp} = 173\text{--}175^\circ\text{C}$

<379> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 1.77(\text{s}, 3\text{H}), 2.55(\text{s}, 3\text{H}), 2.85-2.93(\text{m}, 4\text{H}), 2.97-3.11(\text{m}, 4\text{H}), 3.51(\text{s}, 2\text{H}),$
 $6.81(\text{d}, 1\text{H}), 7.00-7.25(\text{m}, 6\text{H}), 7.43(\text{d}, 2\text{H}), 8.00(\text{m}, 1\text{H}), 8.05(\text{d}, 1\text{H}), 8.25-8.33(\text{m}, 1\text{H}),$
 $8.63(\text{s}, 1\text{H})$

<380> 실시예 43

<381> 실시예 4와 유사하게 염산 2.5g(68.4mmol)을 이용하여 4-(4-메틸피페라진-1-일아미노메틸)-N-[4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노페닐]벤즈아미드 염산염 0.43g을 얻었다.

<382> $R_f = 0.2$ (메틸렌 클로라이드:메탄올:25%암모니아수용액=150:10:1)

<383> mp = 183-185°C

<384> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) = 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 3.21-3.30(\text{m}, 4\text{H}), 3.33-3.47(\text{m}, 4\text{H}), 4.07(\text{s}, 2\text{H}),$
 $6.85-6.95(\text{m}, 1\text{H}), 7.13-7.47(\text{m}, 7\text{H}), 7.63-7.68(\text{m}, 2\text{H}), 8.17-8.21(\text{m}, 2\text{H}), 8.47(\text{m}, \text{H}),$
 $8.88(\text{s}, 1\text{H})$

【발명의 효과】

<385> 실험예 1

<386> 본 시험에서는 K562 암세포의 성장시 화학식 1 화합물의 억제작용을 측정하였다. 먼저, 온도가 37°C고 공기중 CO_2 가 5용적%를 포함하는 습도 조절된 인큐베이터 내에서 10%(v/v) 태내 송아지 혈청을 가한 로스웰 파크 메모리얼 인스티튜트 (Roswell Park Memorial Institute : RPMI)-1640 배지 중에서 세포를 항온처리하였다. 암세포(1000개)를 96-웰 역가판으로 이동시키고 시험화합물을 희석액에 가하였다. 판을 상기 조건하에서 2일간 항온처리하였다. 항온 처리



후 세포에 0.2% MTT(3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 용액을 첨가하고 4시간 동안 항온처리 후 형성된 결정은 남기고 상등액만 제거하였다. DMSO를 첨가하여 결정을 녹이고 540nm에서 흡광도를 측정하였다. IC₅₀ 값은 하기 수학적 식 1에 따라 컴퓨터 시스템을 이용하여 산정하였다:

<387> 【수학적 식 1】 $(OD_{540}(\text{시험}) - OD_{540}(\text{개시})) / (OD_{540}(\text{대조군}) - OD_{540}(\text{개시})) \times 100$

<388> 상기 식에서 IC₅₀ 값은 항온처리 기간 말기에서의 웰당 세포수가 대조군 배양물 내의 세포수의 50%가 될 때의 활성성분의 농도로 정의된다.

<389> 하기 표 1에 나타낸 IC₅₀ 값[μg/ml]은 본 명세서의 실시예에서 실시된 화학식 1 화합물을 대상으로 하여 측정한 것이다.

<390> 【표 1】

실시예 번호	IC ₅₀ [μg/ml]
이마티닙 메실레이트	0.54
2	1.20
4	0.10
6	20.51
8	27.58
10	3.85
12	10.21
14	8.95
16	>50.0
20	34.7
22	10.0
24	19.05
28	8.63
30	22.81
32	8.06
34	7.17
36	11.32
41	5.61
42	0.30
43	>50.0

<391> 상기 표 1의 결과로부터 알 수 있듯이, 만성 골수성 백혈병 세포주인 K562에 대하여 기준 약물인 이마티닙 메실레이트가 0.54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IC_{50} 수치를 나타낸 것과 비교하여 본 발명의 실시예 4 화합물은 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이하인 IC_{50} 수치를 나타내어 5배 이상 향상된 활성을 보였으며, 실시예 42의 화합물도 이마티닙 메실레이트보다 더욱 높은 활성을 나타내었다.

<392> 실험예 2

<393> 본 시험에서는 L1210 암세포의 성장시 화학식 1 화합물의 억제작용을 측정하였으며, 측정은 상기 실험예 1과 동일한 방법에 따라 이루어졌다. 측정된 IC_{50} 값 [$\mu\text{g}/\text{ml}$]은 하기 표 2에 나타내었다.

<394> **【표 2】**

실시예 번호	IC_{50} [$\mu\text{g}/\text{ml}$]
이마티닙 메실레이트	32.90
2	7.60
4	26.90
6	3.24
8	7.38
10	3.40
12	0.99
20	4.32
22	4.46
36	5.95

<395> 상기 표 2의 결과로부터 알 수 있듯이, 백혈병 세포주인 L1210에 대해서도 기준 약물인 이마티닙 메실레이트가 32.90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IC_{50} 수치를 나타낸 것과 비교하여 본 발명의 실시예 12 화합물은 0.99 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 실시예 6 화합물은 3.24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IC_{50} 수치를 나타내어 각각 동일한 농도에서 32배 또는 10배의 효과를 나타내었으며, 그 외에 다른 실시예 화합물들 모두 L1210에 대하여 이마티닙 메실레이트보다 향상된 활성을 나타내었다.

<396> 실험예 3



<397> 본 시험에서는 U937 암세포의 성장시 화학식 1 화합물의 억제작용을 측정하였으며, 측정은 상기 실험에 1과 동일한 방법에 따라 이루어졌다. 측정된 IC_{50} 값 [$\mu g/ml$]은 하기 표 3에 나타내었다.

<398> 【표 3】

실시에 번호	IC_{50} [$\mu g/ml$]
이마티닙 메실레이트	28.75
2	0.70
4	0.90
6	5.14
8	9.44
10	7.30
12	3.41
20	9.51
22	8.61
36	6.91

<399> 상기 표 3의 결과로부터 알 수 있듯이, 단구(monocyte) 유사 백혈병 세포인 U937에 대해서도 기준 약물인 이마티닙 메실레이트가 $28.75\mu g/ml$ 의 IC_{50} 수치를 나타낸 것과 비교하여 본 발명의 실시예 2 화합물은 $0.7\mu g/ml$, 실시예 4 화합물은 $0.9\mu g/ml$ 의 IC_{50} 수치를 나타내어 각각 동일 농도에서 40배 또는 30배의 향상된 효과를 나타내었으며, 그 외의 다른 실시예 화합물 모두 U937에 대하여 이마티닙 메실레이트보다 향상된 활성을 나타내었다.

<400> 실험예 4

<401> 본 시험에서는 이마티닙 메실레이트와 본 발명에 따른 실시예 2, 4 및 10번 화합물의 여러 암세포의 성장시 억제작용을 측정하였으며, 측정은 상기 실험에 1과 동일한 방법에 따라 이루어졌다. 측정된 IC_{50} 값 [$\mu g/ml$]은 하기 표 4에 나타내었다.

<402>

【표 4】

암세포	이마티닙 메실레이트	실시예 2	실시예 4	실시예 10
A549	37.18	27.6	46.6	3.50
KATO III	32.58	30.04	32.35	3.26
KB	47.54	31.59	35.04	8.99
HL60	35.68	17.74	27.79	4.28
SK-OV-03	>50.0	37.99	>50.0	25.50
MCF-7	>50.0	36.22	>50.0	6.96
DU-145	9.04	30.33	41.26	5.51
KG-1	31.22	7.31	>50.0	3.31
RPMI-6666	33.76	14.72	33.80	2.12
SNU-182	44.00	24.72	48.04	7.94

<403> 상기 표 4의 결과로부터 알 수 있듯이, 본 발명의 실시예 2 화합물은 KG-1 세포에 대하여 이마티닙 메실레이트보다 1/4, RPMI-6666에 대하여 1/2 이하의 IC₅₀ 수치를 나타냈고, 실시예 10 화합물은 A549, KATO III, HL60, SK-OV-03, MCF-7, DU-145, KG-1, RPMI-6666, SNU-182의 모든 세포에 대하여 이마티닙 메실레이트보다 향상된 활성을 나타내었다. 특히, RPMI-6666에 대해서는 동일 농도에서 15배 이상의 활성을 나타내었다.

<404> 상기 표 1 내지 4의 결과를 종합하여 보면, 본 발명의 실시예 4 화합물의 경우 기준약물인 이마티닙 메실레이트와 비교하여 만성 골수성 백혈병 세포주인 K562에 대해 5배 이상의 활성을 나타내며 그 외의 세포주에 대해서도 비슷한 양상을 나타내기 때문에 이마티닙 메실레이트와 유사한 양상이지만 그 효과를 뛰어넘는 약제로 기대되고 있다. 또한, 실시예 42 화합물도 이마티닙 메실레이트 이상의 효과가 기대되고 있다. U937과 L1210에 대해서는 본 발명에 따른 모든 실시예 화합물들이 이마티닙 메실레이트를 뛰어넘는 활성을 나타냈고, 특히 U937에 대해서는 실시예 2와 실시예 4 화합물이, L1210에 대해서는 실시예 12과 실시예 6 화합물이 현저하게 높은 활성을 나타내었으므로 이들 암에 대한 새로운 치료제의 개발도 가능할 것으로 생각된다.



<405> 한편, 실시예 2 및 실시예 10 화합물도 K562를 제외한 여러 종류의 암세포에 대하여 이마티닙 메실레이트를 뛰어넘는 높은 활성을 나타내고 있다. 특히 실시예 2 화합물은 급성 골수성 백혈병 세포인 KG-1, 실시예 10은 림프종 세포인 RPMI-6666에 대해 높은 활성을 나타냈기 때문에 만성 골수성 백혈병 이외에 이들 다른 종류의 암에 대한 새로운 치료제로의 개발도 기대되고 있다.

<406> 실험예 5

<407> 흰 쥐에서의 약물동태학적 비교 시험

<408> 시험 하루 전에 펜토바비탈 소듐(pentobarbital sodium; 50mg/kg, I.P.)으로 흰 쥐 (250~280g)를 마취한 후 수술로 경동맥을 통하여 캐놀러 (폴리에틸렌 튜브; 직경: 0.58mm)를 삽입하고 등위로 빼었다. 수술이 끝난 후 16시간 절식시키고 시험에 이용하였다. 이마티닙 메실레이트 및 실시예 4 화합물을 100mg/kg의 용량으로 경구투여하고 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간별로 채혈하였다. 채취된 혈액으로부터 하기 방법에 따라 HPLC 분석용 시료를 제조하고 하기 조건하에 분석하였다.

<409> HPLC의 분석용 시료 제조

<410> 혈액을 채혈시간에 맞추어 0.5ml씩 뽑아 15000rpm에서 7분간 원심분리하고 혈장 200 μ l를 분리하였다. 제단백을 위해 MeOH을 혈장의 두배인 400 μ l 양으로 첨가하고 30분간 진탕(shaking)해 주었다. 이를 다시 15000rpm에서 5분간 원심분리하여 단백질을 제거한 상층액 600 μ l를 취하여 HPLC로 분석하였다.

<411> HPLC 분석 조건

<412> 유속 : 1.0 ml/분, 267 nm에서 UV검출

<413> 컬럼 : 4.6 ×150 mm, 5C18-AR-II, COSMOSIL

<414> 용출제 : 이온쌍 시약(420ml)과 MeOH(580ml)를 혼합하여 제조

<415> 이온쌍시약 : 7.5g의 1-옥탄설폰산을 약 800ml의 물에 용해시키고 pH값을
인산에 의해 2.5로 조정하고 물을 사용하여 1000ml로 희석됨

<416> 그 결과, 이마티닙 메실레이트와 실시예 4 화합물을 흰 쥐에 100mg/kg의 동일 용량으로 경구 투여하였을 때 실시예 4의 C_{max}(최고혈중농도)와 AUC(시간-혈중농도 곡선하면적)가 이마티닙 메실레이트의 2배정도로 나타남을 확인할 수 있었다. 이에 따라 실시예 4 화합물의 투여농도를 50mg/kg으로 2배 낮추어 경구투여하고 동일하게 시험함으로써 이마티닙 메실레이트를 100mg/kg 경구투여한 것과 비교하여 약물동태학적 비교를 수행하였다. 여기서 약물동태학적 파라미터는 T_{max} (최고혈중농도 도달시간), C_{max} (최고혈중농도), AUC(시간-혈중농도 곡선하면적) 및 T_{1/2}(혈중반감기)로 정리하였으며, AUC는 사다리꼴방식으로 계산하였다(표 5 및 도 1 참조).

<417> 【표 5】

	이마티닙 메실레이트 (100mg/kg)	실시예 2 화합물 (50mg/kg)	실시예 4 화합물 (50mg/kg)	실시예 10 화합물 (50mg/kg)
T _{max} (hr)	2.3	1.5	2	1.5
C _{max} (μg/ml)	2.724	2.197	3.155	1.358
AUC	26.461	26.181	22.951	12.056

<418> 상기 표 5의 결과로부터 알 수 있듯이, 약물동태학적 파라미터인 T_{max}, C_{max}, 및 AUC에 있어서, 실시예 2 화합물 및 실시예 4 화합물의 투여농도가 이마티닙 메실레이트에 비해 2배 낮음에도 불구하고 통계적으로 유의성없이 유사하게 나오는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 실

시에 10 화합물의 경우 50mg/kg의 투여농도에서 이마티닙 메실레이트나 실시예 2 또는 실시예 4 화합물의 약 절반정도의 약물동태학적 특성을 나타내는 것으로 나타났다. 이러한 결과를 토대로 실시예 2 및 실시예 4 화합물을 임상에 적용하는 경우 이마티닙 메실레이트의 하루 투여량보다 적은 용량으로 동일한 효과를 나타낼 것으로 기대할 수 있다. 따라서 이들 본 발명에 따른 화합물은 약효면에서도 우수할 뿐 아니라 생산단가 등의 경제적인 측면에서도 매우 유용한 약물이며, 아울러 제품생산시 경구용(정제 또는 캡셀) 제제화가 가능한 약물이다.

<419> 실험예 6

<420> 생쥐에서의 급성독성시험

<421> 본 발명에 따른 화합물의 급성 독성을 확인하기 위해 생쥐(24~26g)를 16시간동안 절식시킨 후 암컷과 수컷 각각 10 마리씩을 한 군으로 하여 제1군은 대조군으로 생리식염수를 경구 투여하였고, 각 군별로 실시예 2, 실시예 4, 및 실시예 10 화합물을 급성독성시험의 최고 용량인 2000mg/kg의 양으로 경구 투여하였다. 투여후 14일간 임상 증상을 관찰하면서 체중 변화를 측정하였다. 또한 시험 마지막 날인 투여 후 14일째에는 부검을 통하여 장기들의 변화를 육안으로 관찰하였다. 관찰 기간동안 어떠한 이상 반응이 관찰되지 않았으며, 부검 결과도 특이할 만한 소견을 확인할 수 없었다. 체중의 변화 또한 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 시험기간 동안 치사되는 것도 확인되지 않아 실시예 2, 실시예 4 및 실시예 10 화합물의 LD50은 2,000mg/kg 이상인 것으로 확인할 수 있었다. 이는 실시예 2, 실시예 4, 및 실시예 10 화합물을 비롯한 본 발명의 화합물이 급성독성 측면에서 안전한 물질임을 확인시켜준다.

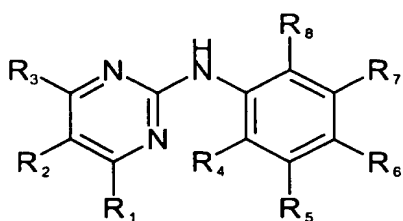


【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1의 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체 및 그의 염.

[화학식 1]



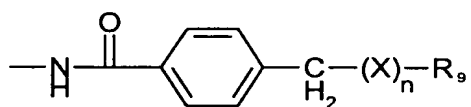
상기 식에서

R₁은 3-피리딜 또는 4-피리딜을 나타내고,

R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬을 나타내며,

R₆ 또는 R₇에는 하기 화학식 2의 라디칼이 치환될 수 있고:

[화학식 2]



여기에서 X는 산소 또는 NH를 나타내며, n=0 또는 1이고, R₉는 탄소수 5 내지 10의 지방족 또는 헤테로사이클을 나타내거나, 저급 알킬에 의해 치환된 피페라지닐 또는 호모피페라지닐을 나타내며,

화학식 2의 라디칼이 R₆에 치환된 경우에는 R₄, R₅, R₇, 및 R₈ 중의 하나 또는 두개가, 화학식 2의 라디칼이 R₇에 치환된 경우에는 R₄, R₅, R₆, 및 R₈ 중의 하나 또는 두개가 각각 독립적으로 할로젠, 저급 알킬, 또는 저급 알콕시를 나타내나,

단, R_6 또는 R_7 에 $n=0$ 이고 R_9 이 4-메틸피페라진인 화학식 2의 라디칼이 치환되면 R_4 , R_5 , R_7 , 및 R_8 중의 하나 이상이, 또는 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_8 중의 하나 이상이 할로젠이다.

【청구항 2】

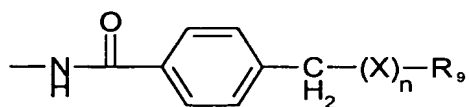
제1항에 있어서,

R_1 이 3-피리딜을 나타내고,

R_2 및 R_3 이 각각 독립적으로 수소를 나타내며,

R_6 또는 R_7 에는 하기 화학식 2의 라디칼이 치환될 수 있고:

[화학식 2]



여기에서 X가 NH를 나타내며, $n=0$ 또는 1이고, R_9 가 피페리딘, 4-메틸호모피페라진, 또는 4-메틸피페라진을 나타내며,

화학식 2의 라디칼이 R_6 에 치환된 경우에는 R_4 , R_5 , R_7 , 및 R_8 중의 하나 또는 두개가, 화학식 2의 라디칼이 R_7 에 치환된 경우에는 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_8 중의 하나 또는 두개가 각각 독립적으로 플루오로, 메틸 또는 메톡시를 나타내는 화합물.

【청구항 3】

제1항에 있어서, R_1 이 3-피리딜이고, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 이 각각 수소이고, R_6 에 화학식 2의 치환체가 결합되며, 이때 $n=0$ 이고 R_9 가 4-메틸호모피페라진이거나, $n=1$ 이고 X가 NH이며 R_9 가 4-메틸피페라진인 화합물.



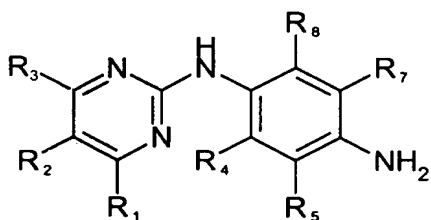
【청구항 4】

제1항에 있어서, R_1 이 3-피리딜이고, R_2 및 R_3 이 각각 수소이며, R_4 가 메틸이고, R_5 , R_6 , R_8 이 각각 수소이며, R_7 에 화학식 2의 치환체가 결합되고, 이때 $n=1$ 이고 X 가 NH이며 R_9 가 4-메틸피페라진인 화합물.

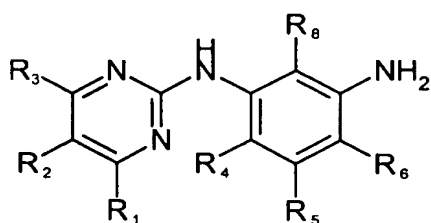
【청구항 5】

하기 화학식 3a 또는 화학식 3b의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 5a 또는 5b의 화합물을 생성시키고, 생성된 화학식 5a 또는 5b의 화합물을 하기 화학식 6의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1a 또는 화학식 1b의 화합물을 생성시킴을 특징으로 하여 제1항에 정의된 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법.

[화학식 3a]



[화학식 3b]

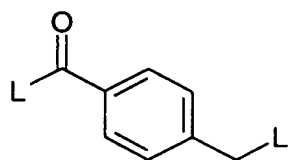


[화학식 4]

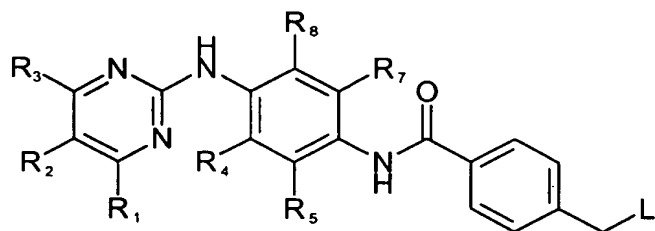


1020030028669

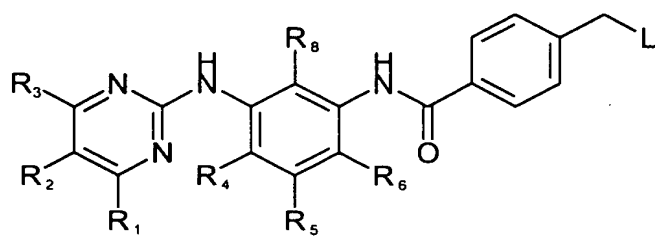
출력 일자: 2004/4/7



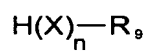
[화학식 5a]



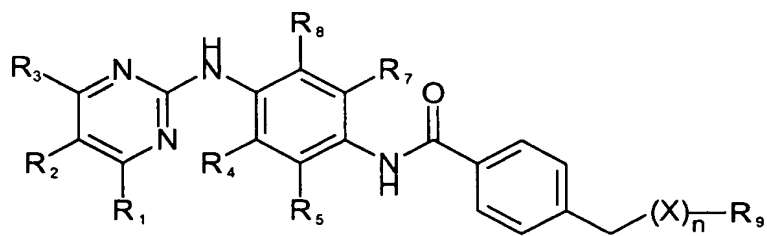
[화학식 5b]



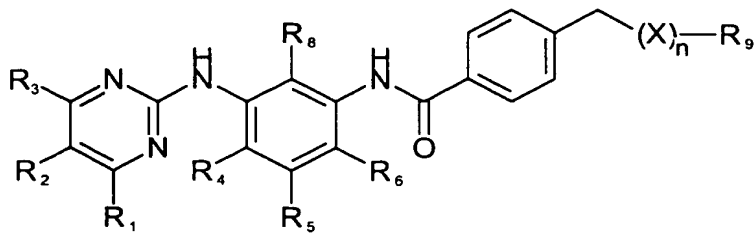
[화학식 6]



[화학식 1a]



[화학식 1b]



상기 식에서

R_1 내지 R_9 , X , 및 n 은 제1항에서 정의한 바와 같고,

L 은 이탈기를 나타낸다.

【청구항 6】

약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제1항에 정의된 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 활성 성분으로 함유함을 특징으로 하여 종양, 폐암, 또는 위암의 치료 및 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

【청구항 7】

제6항에 있어서 경구용으로 사용되는 조성물.

【도면】

【도 1】

